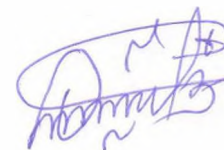


ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО

УДК: 616.348-002.44; 616.71

На правах рукописи

РАХМОНОВ
Джамолиддин Туймуродович



**СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ
И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ВЫЯВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЙ**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук по специальности

3.1.4. Внутренние болезни

Научный руководитель
кандидат медицинских наук,
доцент Джамолова Р.Дж.

Душанбе - 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений, условных обозначений	4
Введение	5
Общая характеристика работы.....	11
ГЛАВА 1. Современное представление о язвенном колите как факторе риска нарушений минерального обмена (обзор литературы)	15
1.1. Язвенный колит и нарушения костной ткани: масштаб проблемы.....	15
1.2. Патогенез костных изменений при язвенном колите	19
1.3. Роль витамина D в патогенезе костных нарушений и иммунного дисбаланса при язвенном колите	25
1.4. Современные методы оценки минеральной плотности костной ткани при язвенном колите.....	38
1.5. Медикаментозная коррекция нарушений костного метаболизма при язвенном колите.....	41
ГЛАВА 2. Материал и методы исследования	45
2.1. Материал исследования.....	45
2.2. Методы исследования	49
ГЛАВА 3. Результаты исследования активности воспалительного процесса и состояния костной ткани у больных с язвенным колитом	64
3.1. Результаты исследования активности язвенного колита.....	64
3.2. Связь тяжести язвенного колита, нарушений кальций-фосфорного обмена и изменений костной ткани	65
3.3. Результаты оценки состояния костной ткани у больных с язвенным колитом до начала терапии.....	71
3.4. Результаты оценки состояния костной ткани после шестимесячной коррекции холекальциферолом.....	81
ГЛАВА 4. Результаты оценки эффективности лечения и качества жизни у исследуемых больных.....	91
ГЛАВА 5. Обзор результатов исследования	108
Выводы	137
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования	140

Список литературы.....	142
Публикации по теме диссертации.....	161

Перечень сокращений, условных обозначений

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГОУ – государственное образовательное учреждение

МЕ – международная единица

МПК – минеральная плотность кости (костной ткани)

СРБ – С-реактивный белок

ТГМУ – Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино

ТКИ – трабекулярный костный индекс

ЯК – язвенный колит

25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D - основной циркулирующий метаболит витамина D

Ca² – ионизированный кальций сыворотки крови

DXA (DEXA) – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-energy X-ray Absorptiometry)

ЕССО – Европейская организация по изучению болезни Крона и колита (European Crohn's and Colitis Organisation)

FRAX – инструмент расчёта 10-летнего риска остеопоротических переломов (Fracture Risk Assessment Tool)

IBDQ – опросник качества жизни при воспалительных заболеваниях кишечника (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)

MCID – минимально клинически значимое различие (Minimal Clinically Important Difference)

OPG – остеопротегерин (Osteoprotegerin)

P1NP – N-терминальный пропептид проколлагена I типа - маркёр костеобразования

PF – физическое функционирование - домен шкалы SF-36 (Physical Functioning)

PTH – паратиреоидный гормон (Parathyroid Hormone)

QoL – качество жизни (Quality of Life)

RANKL – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-би (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B Ligand)

RP – ролевое физическое функционирование - домен шкалы SF-36 (Role-Physical)

RUNX-2 – транскрипционный фактор 2 семейства Runt (Runt-related transcription factor 2)

SD – стандартное отклонение (Standard Deviation)

SF – социальное функционирование - домен шкалы SF-36 (Social Functioning)

SF-36 – краткая форма оценки здоровья, 36 пунктов (Short Form-36 Health Survey)

TNF- α – фактор некроза опухоли альфа (Tumor Necrosis Factor alpha)

T-score – T-критерий - число стандартных отклонений МПК пациента от среднего пика МПК у молодых взрослых

VT – жизненная активность - домен шкалы SF-36 (Vitality)

β -CTX – β -CrossLaps - C-концевой телопептид коллагена I типа, маркёр костной резорбции

Введение

Актуальность темы исследования. Язвенный колит (ЯК) - хроническое воспалительное заболевание кишечника с рецидивирующим течением. Как отмечают G. G. Kaplan и S. C. Ng: «воспалительные заболевания кишечника являются современными болезнями индустриальных обществ» [118, с. 313-321]. Те же авторы указывают: «распространённость ВЗК продолжает неуклонно расти в западных странах, а в новых индустриальных странах заболеваемость быстро увеличивается» [118, с. 313-321]. Как отмечают S. C. Ng и соавт.: «наибольшие показатели распространённости зарегистрированы в Европе, где язвенный колит достигал 505 случаев на 100 000 населения в Норвегии, и в Северной Америке, где язвенный колит достигал 286 случаев на 100 000 населения в США» [165, с. 2769-2778]. Кроме того, S. C. Ng и соавт. подчёркивают: «с 1990 года заболеваемость растёт в новых индустриальных странах Африки, Азии и Южной Америки» [165, с. 2769-2778]. G. G. Kaplan и S. C. Ng также отмечают: «глобальное распространение ВЗК, по-видимому, связано с вестернизацией питания и окружающей среды» [118, с. 313-321].

В Республике Таджикистан открытая эпидемиологическая оценка язвенного колита остаётся ограниченной. В официальном статистическом сборнике указано, что издание является источником, «отражающим наиболее полную информацию о развитии системы здравоохранения в республике за последние 5 лет» [2, с. 3]. При этом сведения о заболеваемости представлены в разделе «Классы болезней по МКБ-Х» [2, с. 12], где выделена строка «болезни органов пищеварения» [2, с. 12]. По данной строке «число впервые зарегистрированных случаев составило 251270 в 2019 г., 217734 в 2020 г., 196461 в 2021 г., 207362 в 2022 г. и 203772 в 2023 г.» [2, с. 12]. Кроме того, в таблице «Умершие по основным классам причин смерти» приведена строка «болезней органов пищеварения» [2, с. 9], по которой «зафиксированы 1343 случая смерти в 2019 г., 1449 - в 2020 г., 1400 - в 2021 г., 1094 - в 2022 г. и 1192 - в 2023 г.» [2, с. 9]. Таким образом, официальная статистика подтверждает высокую нагрузку патологии органов пищеварения на систему здравоохранения Республики

Таджикистан, однако не позволяет отдельно оценить национальные показатели именно по язвенному колиту.

Механизмы формирования костных нарушений при ЯК носят мультифакторный характер. Как отмечают Т. Zhou и соавт.: «Связь между минеральной плотностью кости и язвенным колитом может объясняться несколькими механизмами. Одним из возможных механизмов являются дефицит витамина D и вторичный гиперпаратиреоз» [84, с. 6]. Далее подчёркивается, что «костный метаболизм у больных ВЗК несбалансирован: резорбция кости повышена, тогда как костеобразование существенно не меняется» [84, с. 6]. Как отмечают М. Ewid и соавт.: «к специфическим для ВЗК факторам относятся генетическая предрасположенность, активность заболевания, лекарственная терапия, включая стероиды, резекция тонкой кишки, мальабсорбция, низкий индекс массы тела и провоспалительные цитокины» [160, с. 5345]. Это согласуется с обзором Г. Р. Бикбавовой и соавт., где указано: «общепринятая современная концепция развития ЯК состоит в комплексе генетической предрасположенности, дефектов эпителиального барьера, нарушения регуляции иммунных реакций, микробного дисбиоза и факторов окружающей среды» [10, с. 131]. В той же работе отмечено, что «при активном ЯК ключевые провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа, интерферон гамма и IL-13, оказывают прямое патологическое воздействие на целостность эпителиального барьера» [10, с. 135]. Наряду с этим Т. Zhou и соавт. подчёркивают: «провоспалительные цитокины, включая интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, трансформирующий фактор роста-альфа и интерлейкин-6, стимулируют функцию остеокластов и могут ингибировать остеобласты» [84, с. 7]. Отдельного обсуждения требует гиповитаминоз D. Как отмечают К. М. Reich и соавт.: «дефицит витамина D часто диагностируется у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника» [162, с. 4934]. Те же авторы пишут, что «к факторам риска дефицита витамина D относятся сниженная инсоляция, длительность заболевания, курение и генетические особенности» [162, с. 4934]. Кроме того, в этой же работе указано, что «уровни 25(OH)D ниже 20 нг/мл

расцениваются как дефицит, а 21-29 нг/мл - как недостаточность» [162, с. 4945]. В саудовской когорте M. Ewid и соавт. средний уровень сывороточного витамина D у больных ЯК составил « 12.85 ± 4.21 нг/мл» [160, с. 5348], что подтверждает клиническую значимость гиповитаминоза D при ЯК.

Отсутствие рутинного скрининга минеральной плотности костной ткани (например, с использованием DXA-денситометрии) и регулярного мониторинга витаминно-минерального статуса у больных ЯК приводит к позднему выявлению остеопении и остеопороза. У значительной части пациентов снижение минеральной плотности диагностируется лишь после клинического эпизода низкоэнергетического перелома [62, с. 252-259]. Помимо высокой вероятности стойкого ограничения функций, такие осложнения существенно ухудшают качество жизни, снижают уровень физической активности и повышают потребность в госпитализациях, хирургических вмешательствах и длительной реабилитации [84, с. 1-13]. Наиболее выраженное клиничко-социальное значение эти последствия имеют у пациентов трудоспособного возраста, что обосновывает необходимость раннего выявления костных нарушений и своевременной коррекции факторов риска.

В связи с изложенным изучение состояния костной ткани у больных язвенным колитом и оценка эффективности профилактических и лечебных подходов, включая нутриентную коррекцию, остаются актуальным направлением клинической гастроэнтерологии. С учётом дефицита данных по странам Центральной Азии проведение клинических исследований и наблюдательных работ в регионе имеет высокую научную и практическую ценность, поскольку позволяет уточнить частоту и структуру костных нарушений, а также сформировать обоснованные подходы к скринингу, профилактике и реабилитации костной патологии у данной категории пациентов.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. За последние пять лет опубликованы систематические обзоры, в которых показано, что снижение минеральной плотности кости (МПК) при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) требует мультидисциплинарного ведения и

индивидуализированной профилактики осложнений Ewid M. et al. [160]; Kumar R. et al. [122]. При этом основная часть доказательных исследований выполнена на европейских и североамериканских выборках, тогда как сведения о популяциях Центральной Азии остаются ограниченными. Российские публикации нередко имеют фрагментарный характер и преимущественно ориентированы на лабораторные маркёры воспаления и метаболизма; сохраняются разногласия в отношении оптимальных схем нутритивной коррекции и дозирования холекальциферола, позволяющих получать воспроизводимое улучшение МПК у больных ЯК Сафроненко А.В. [42]; Злобин М.В. [66]; Wallace C. et al. [161].

В Республике Таджикистан накоплен клинический материал по ВЗК на базе НИИ/ГУ «Институт гастроэнтерологии», где ведётся работа по унификации оценки активности заболевания и уточнению патогенетических механизмов воспаления. Так, С.А. Аvezов и Ф.Т. Камариддинова на клиническом материале института сопоставили клинические и комбинированные индексы активности НЯК (неспецифический язвенный колит) у 29 пациентов, показав их сопоставимость и высокую корреляцию между отдельными шкалами, что важно для стандартизации мониторинга активности заболевания в практическом здравоохранении Аvezов С.А. [1]. В дальнейшем Ф.Т. Камариддинова и соавт. охарактеризовали особенности гуморального и клеточного иммунитета при ЯК, сравнив показатели у больных в фазе обострения (n=29) и ремиссии (n=10), что подтверждает ценность иммунологических маркёров для стратификации активности и наблюдения за течением заболевания Камариддинова Ф.Т. [29]. В таджикской научной литературе представлены и обзорные публикации по ВЗК с участием Г.К. Мироджова (и соавт.), систематизирующие подходы к эпидемиологии и диагностике ВЗК и отражающие становление региональной научной школы по данной проблематике Дустов А.Д. и др.[19].

Несмотря на наличие указанных работ, региональная доказательная база по внекишечным проявлениям ЯК остаётся недостаточной. Исследования в Республике Таджикистан в основном сосредоточены на клиничко-

эндоскопической активности и иммунологических показателях, тогда как вопросы костного метаболизма (DXA-денситометрия, витамин D, маркёры ремоделирования кости), а также клинически воспроизводимые схемы нутритивной коррекции и профилактики остеопении и остеопороза у больных ЯК требуют дальнейшей разработки и валидации для условий Центральноазиатского региона Ewid M. et al. [160]; Kumar R. et al. [122].

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой. Исследование проводилось в рамках выполнения Постановления Правительства Республики Таджикистан от 30 сентября 2021 года, за №414 «Национальная стратегия здоровья населения Республики Таджикистан на период до 2030г.».

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования - изучить состояние костной ткани у больных язвенным колитом и улучшить результаты лечения путём медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

Задачи исследования:

1. Исследовать уровни 25(OH)D, кальция и характеристики минеральной плотности кости у пациентов с язвенным колитом.
2. Оценить связь между тяжестью язвенного колита, нарушениями кальций-фосфорного обмена и изменениями костной ткани.
3. Оценить эффективность применения холекальциферола при сниженной минеральной плотности кости у больных язвенным колитом.
4. Сравнить качество жизни больных до и после медикаментозной коррекции.

Объект исследования. Исследование проводилось среди 110 пациентов с язвенным колитом, получавших стационарное лечение в условиях в ГУ «Институт гастроэнтерологии» (Душанбе). Основная группа (n=60) получала стандартную терапию плюс холекальциферол 5 000 МЕ/сут × 6 мес.; контроль (n=50) - только стандартную схему. Кроме этого, проведена сравнительная оценка осложнений при традиционном лечении и после применения малоинвазивных технологий.

Предмет исследования. Оценивалась эффективность разных методов лечения больных с язвенным колитом. С этой целью исследовались показатели витамина D, кальция, СРБ и TNF- α , оценивалось состояние МПК в динамике лечения. Кроме того, оценивалось качество жизни больных по шкалам SF-36 и IBDQ.

Научная новизна исследования

1. Установлена распространённость остеопении и остеопороза у взрослых больных язвенным колитом по данным двухточечной DXA-денситометрии (L1-L4 и шейка бедренной кости).

2. Количественно доказано наличие корреляционной связи между дефицитом 25(ОН)D (< 30 нг/мл), повышенным уровнем С-реактивного белка >10 мг/л и снижением T-score более 1,5 SD ($\beta = -0,37$; $p < 0,001$).
3. Показано, что ежедневный приём холекальциферола 5000 МЕ в течение шести месяцев способствует увеличению T-score поясничного отдела на 3,4% (95% ДИ 2,1–4,6; $p = 0,002$) и улучшает суммарный балл SF-36 на 8,2 пункта.
4. Представлена многофакторная модель прогнозирования риска остеопороза при ЯК, включающая показатели Vit D, Ca, TNF- α и индекс активности Mayo, точность AUC=0,87.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования

Применение современных технологий и разработанных способов лечения больных, а также внедрение в клиническую практику усовершенствованной тактики лечения больных язвенным колитом позволяют в значительной степени улучшить диагностику и эффективность их лечения. Практически обоснованы:

- необходимость обязательного скрининга 25(ОН)D и DXA-денситометрии у каждого пациента с ЯК длительностью ≥ 1 год;
- оптимальная схема медикаментозной коррекции: холекальциферол 5 000 МЕ/сут в сочетании с коррекцией гипокальциемии, что доказательно повышает МПК и улучшает качество жизни;
- использование многофакторной модели риска для персонализированного планирования профилактики.

Внедрение разработанных рекомендаций позволит снизить частоту патологических переломов, увеличить функционирование больных ЯК и сократить экономические издержки здравоохранения.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что при язвенном колите дефицит витамина D, гипокальциемия и высокий уровень провоспалительных маркёров являются независимыми факторами снижения минеральной плотности костной ткани. Шестимесячная терапия холекальциферолом 5000 МЕ/сут статистически значимо повышает T-score ($\geq 3\%$) и качество жизни больных ЯК.

2. Выявлено, что индекс активности Mayo ≥ 6 баллов в сочетании с $25(\text{OH})\text{D} \leq 20$ нг/мл увеличивает риск остеопороза в 4,2 раза (95% ДИ 2,1–8,5).

3. Обоснована и разработана прогностическая шкала оценки риска снижения минеральной плотности костной ткани у больных язвенным колитом, при этом значение шкалы >5 баллов обладает диагностической чувствительностью 81% и специфичностью 78% для выявления пациентов группы повышенного риска.

Степень достоверности результатов диссертации подтверждается достаточным объёмом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований, глубоким анализом публикаций по данной проблеме и публикациями результатов собственных исследований. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов внедрения оптимальной тактики ведения пациентов с язвенным колитом.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Цель, задачи и тематика исследования, а также применённые в ходе работы клинико-инструментальные и социологические методы диагностики и лечения соответствуют паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 3.1.4. Внутренние болезни: подпункты: 3.7. Расстройства функций внутренних органов, как у больного, так и у здорового взрослого человека; 3.12. Другие болезни внутренних органов. Функционирование тканей организма при заболеваниях внутренних органов.

Личный вклад соискателя учёной степени в исследование. Автором самостоятельно проведён аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации, осуществлено на всех этапах работы и заключалось в планировании и проведении исследований по всем разделам диссертации. Кроме этого, автором также выполнено выборку данных из медицинской документации, полное клиническое обследование пациентов, взятие материала для лабораторной диагностики, статистическая обработка и анализ результатов исследования.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные результаты диссертации доложены на: 71-ой годичной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, с международным участием «Инновации в медицине: от науки к практике» (Душанбе, 01.12.2023г.); Научно-практической конференции «Актуальные проблемы внутренних болезней, новый подход к лечению», посвященной памяти д.м.н., профессора Орзиева Завкиддина Мансуровича (Бухара, 05.03.2024г.).

Публикации по теме диссертации. Опубликовано 15 научных работ, в том числе 4 в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан. Получены 2 удостоверения на рационализаторские предложения.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 163 страницах компьютерного текста, и включает: введение, общую характеристику работы, обзор литературы, материал и методы исследования, 2 главы результатов собственных исследований, главы по обзору результатов исследования, выводы, рекомендации по практическому использованию результатов и список литературы. Диссертация иллюстрирована 13 таблицами и 38 рисунками. Список использованной литературы включает 166 литературных источников, из них 75 на русском и 91 на иностранных языках.

ГЛАВА 1. Современное представление о язвенном колите как факторе риска нарушений минерального обмена (обзор литературы)

1.1. Язвенный колит и нарушения костной ткани: масштаб проблемы

Неспецифический язвенный колит (ЯК) следует рассматривать в контексте общего глобального роста бремени воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Как отмечают В. Caron и соавт.: «эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника претерпела значительные изменения, и за последние два десятилетия болезнь стала поистине глобальной» [87, с. 3-15]. Эти данные согласуются с результатами крупного международного анализа: как отмечают L. Hrcacs и соавт.: «в XX веке воспалительные заболевания кишечника считались болезнью раннее индустриализированных регионов. В дальнейшем эпидемиологическая картина существенно изменилась и на рубеже XXI века заболеваемость ВЗК возросла в новых индустриализирующихся и развивающихся регионах Африки, Азии и Латинской Америки. При этом для стран с более ранней индустриализацией характерно замедление прироста новых случаев при продолжающемся накоплении распространённости: заболеваемость замедляется, выходит на плато или снижается, тогда как распространённость неуклонно растёт» [105, с. 458-466]. Ярким региональным примером этих изменений служит Юго-Восточная Азия. В систематическом обзоре D. C. H. Chew и соавт., включившем 40 статей, подчёркивается, что «заболеваемость ВЗК в Юго-Восточной Азии возрастает параллельно экономическому росту и урбанизации на протяжении последних двух десятилетий. Пик ВЗК в Юго-Восточной Азии, вероятно, наступит в ближайшем будущем» [77, с. 1566-1578].

Схожие эпидемиологические сдвиги прослеживаются и в национальных азиатских когортах. В частности, при анализе общенациональных данных Южной Кореи за 2010-2018 гг. показано, что, как отмечают S. Kim и соавт.: «заболеваемость язвенным колитом непрерывно возрастала, особенно среди более молодых возрастных групп. Это позволяет говорить не только об

увеличении числа новых случаев, но и о постепенном смещении дебюта заболевания в сторону более молодого возраста» [134, с. 1154-1163].

Ранее для значительной части азиатского региона эпидемиологическая база оставалась ограниченной. Как отмечает S. H. Park: «данные продольных популяционных исследований по заболеваемости и распространённости ВЗК остаются недостаточными» [128, с. 159-164]. Вместе с тем последующий обзор по Южной Азии показал, что, как отмечают S. Shenoy и соавт.: «заболеваемость и распространённость ВЗК в Южной Азии растут тревожными темпами» [114, с. 259-274]. При этом авторы подчёркивают, что «чётких различий фенотипа и тяжести не выявлено» [114, с. 259-274].

Особую тревогу вызывает омоложение эпидемиологического профиля ВЗК, включая язвенный колит. Прогностическая модель, основанная на данных Национальной службы медицинского страхования Республики Корея, показала, что, как отмечают J. E. Kim и соавт., «к 2048 году ожидается значительный рост распространённости ВЗК в Корее, особенно среди мужчин и лиц 20-39 лет. Установлено, что в ЯК мужчины 20-39 лет демонстрировали значительно более высокий прирост распространённости, чем женщины» [119, с. 836-846]. Это придаёт проблеме не только эпидемиологическое, но и клиническое значение, поскольку молодой возраст является критическим периодом формирования костной массы. Как отмечают P. Sen и S. Uday: «костная масса, накопленная в период полового созревания, в значительной степени определяет риск остеопороза и переломов в дальнейшей жизни» [140, с. 580]. В связи с этим ранний дебют ВЗК ассоциирован с риском долговременных внекишечных последствий, включая нарушения костного метаболизма; как отмечают M. Olczyk и соавт., «раннее выявление заболевания и надлежащее наблюдение за детьми с ВЗК могут снизить риск серьёзных последствий, включая остеопороз» [97, с. 1223].

По данным A. S. Kreienbuehl и соавт.: «остеопения и остеопороз являются осложнениями ВЗК, которым может уделяться недостаточное внимание» [83, с. 3407]. В систематическом обзоре и мета-анализе 2025 г. (24 исследования, 417

298 пациентов) отмечено, что: «риск остеопороза у пациентов с ВЗК повышен по сравнению с контролем, объединённое отношение шансов составило 1,64 при 95% доверительном интервале 1,24-2,16» [132, с. 178]. В своей работе T. Zhou с соавт. Указывают следующее: «наш мета-анализ подтверждает потенциальную связь между язвенным колитом и снижением плотности кости» [84, с. 1-13]. Помимо этого, в работе A. S. Kreienbuehl и соавт. Приведено, что: «пациенты с ВЗК имеют более чем на 38% более высокий общий риск переломов позвоночника» [83, с. 3407]. По данным F. Vernia и соавт.: «дополнительные механизмы включают хроническое воспаление, высокие уровни провоспалительных цитокинов, повторные или длительные курсы кортикостероидов и дефицит критически важных микронутриентов» [126, с. 3202]. Современные молекулярно-генетические исследования дополняют эти клинические наблюдения: как отмечают Y.-Q. Hu и соавт.: «PLACO выявил 14 перекрывающихся плейотропных локусов и один общий ген риска (CDYL), а менделевская рандомизация продемонстрировала причинную связь между ВЗК и минеральной плотностью кости» [113, с. 110856].

Клинические наблюдения также подтверждают взаимосвязь язвенного колита и снижения минеральной плотности костной ткани. Даже у молодых пациентов костные нарушения выявляются уже на ранних этапах болезни: как отмечают E. Myasoutova и соавт.: «13,5% пациентов продемонстрировали снижение костной массы ниже хронологической нормы» [125, с. 564]. У больных язвенным колитом распространённость метаболических нарушений кости остаётся высокой и в клинической практике. Как отмечают B. Sharma и соавт.: «остеопения и остеопороз шейки бедра выявлены у 39,7% и 11,2% пациентов соответственно. Остеопения и остеопороз поясничного отдела позвоночника были зарегистрированы у 33,5% и 15,5% больных соответственно» [122, с. 154-158].

Наряду с этим в одноцентровой когорте взрослых пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника остеопороз регистрировался у 20% больных против 6% в контрольной группе [80, с. 3933]. При этом клиническая

значимость костных нарушений определяется не только их частотой, но и связью с активностью воспалительного процесса. Как отмечают М. Cortés-Berdonces и соавт.: «тяжесть и распространённость воспаления - два фактора, влияющих на костный метаболизм при ВЗК» [80, с. 3933].

Влияние костных осложнений язвенного колита на систему здравоохранения определяется не только их клинической значимостью, но и необходимостью раннего выявления, длительного мониторинга и профилактики переломов. Как отмечают D. C. H. Chew и соавт.: «понимание эпидемиологии и экспосомов позволяет лучше планировать здравоохранение в ожидании возможного всплеска ВЗК в Юго-Восточной Азии в будущем» [77, с. 1566-1578]. При этом даже при наличии рекомендаций скрининг нарушений костного обмена остаётся недостаточным: как отмечают V. G. Chedid и S. V. Kane, «DXA остаётся стандартным методом скрининга остеопороза, однако фактически обследованы были лишь 23% пациентов с ВЗК из группы риска» [88, с. 182-189]. В странах с ограниченными ресурсами эта проблема дополнительно усугубляется особенностями организации помощи и лечения. Как отмечают S. Shenoy и соавт.: «в Южной Азии кортикостероиды и иммуномодуляторы остаются основой терапии, тогда как биологические препараты применяются реже» [114, с. 259-274].

По данным L. Hraes и соавт.: «заболеваемость замедляется, выходит на плато или снижается, тогда как распространённость неуклонно возрастает» [105, с. 458-466]. Наряду с этим, как отмечают J. E. Kim и соавт.: «к 2048 году ожидается значительный рост распространённости ВЗК в Корее, особенно среди мужчин и лиц 20-39 лет» [119, с. 836-846].

Совокупность клинических и аналитических данных указывает на необходимость более раннего выявления нарушений минеральной плотности кости у больных язвенным колитом и ВЗК в целом, а также на целесообразность более системного внедрения протоколов скрининга и профилактики костных осложнений [83, с. 3407; 88, с. 182-189; 132, с. 178]. Как отмечают M. Marzban Abbas Abadi и соавт.: «примерно каждый восьмой пациент с ВЗК страдает

остеопорозом, а риск остеопороза по сравнению с контролем остаётся умеренно повышенным» [132, с. 178]. При этом, как отмечают V. G. Chedid и S. V. Kane: «важно распознавать факторы риска, чтобы выявлять уязвимых пациентов и начинать лечение и профилактику на ранних этапах» [88, с. 182-189].

Согласно сведениям S. Shenoy и соавт.: «заболевание связано со значительной инвалидизацией, потерей трудоспособности и высокими прямыми и непрямыми расходами здравоохранения» [114, с. 259-274]. В связи с этим результат указывает на то, что для таких регионов приоритетное значение имеют расширение эпидемиологического надзора, более широкое применение методов костного скрининга и разработка персонализированных программ профилактики у пациентов с наиболее высоким риском костных осложнений [77, с. 1566-1578; 88, с. 182-189; 114, с. 259-274].

1.2. Патогенез костных изменений при язвенном колите

На сегодняшний день развитие нарушений костной ткани у пациентов с язвенным колитом следует рассматривать как многофакторный процесс, обусловленный сочетанным действием иммуновоспалительных, метаболических, гормональных и нутритивных факторов. Как отмечают A. E. Ratajczak и соавт.: «патогенез остеопороза является многофакторным и включает стероидную терапию, низкий индекс массы тела, мальнутрицию, генетическую предрасположенность и дефицит витамина D» [82, с. 16329]. Наряду с этим F. Vernia и соавт. подчёркивают, что «сложное взаимодействие механизмов, ведущих к остеопорозу, включает нутритивные дефициты, нарушенное взаимодействие костной и иммунной систем, гормональный контроль и микробиоту кишечника» [126, с. 3202]. Как отмечают A. S. Kreienbuehl и соавт.: «мальнутриция, хроническое кишечное воспаление и приём кортикостероидов являются основными патофизиологическими факторами, способствующими остеопорозу» [83, с. 3407]. Более того, F. Vernia и соавт. указывают, что «хроническое воспаление рассматривается как первичный патогенетический

фактор при ЯК, способствующий дисбалансу системы RANKL/OPG и костной резорбции» [126, с. 3202].

Ключевым механизмом костной деструкции при язвенном колите следует считать не отдельный медиатор, а устойчивый провоспалительный цитокиновый фон, формирующийся на фоне хронического воспаления слизистой оболочки кишечника. Как отмечают Y. J. Yang и S. R. Jeon: «при системном воспалении TNF- α , IL-1 β (интерлейкин-1 бета) и IL-6 (интерлейкин-6) усиливают секрецию RANKL остеобластами» [166, с. 181-195]. Это положение хорошо согласуется с данными, полученными именно для язвенного колита: как отмечают F. Vernia и соавт.: «хроническое воспаление рассматривается как первичный патогенетический фактор при ЯК, способствующий дисбалансу RANKL/OPG и костной резорбции» [126, с. 3202].

В норме остеопротегерин ограничивает связывание RANKL с рецептором RANK и тем самым сдерживает избыточную активацию остеокластов. Однако в условиях хронического воспаления это равновесие смещается в сторону резорбции: как отмечают Y. J. Yang и S. R. Jeon, «совместное действие IL-6, TNF- α и IL-1 β изменяет соотношение RANKL/OPG в пользу костной резорбции. При этом патогенез костной потери не исчерпывается одной лишь стимуляцией остеокластов. Развитие остеопороза при ВЗК связано с хроническим воспалением, глюкокортикоидной терапией и нутритивными дефицитами вследствие мальабсорбции или недостаточного поступления» [166, с. 181-195]. Наряду с этим F. Vernia и соавт. указывают, что «воспаление при ЯК сопровождается перераспределением жизненно важных микронутриентов и снижением их биодоступности, что дополнительно усугубляет нарушение костного метаболизма» [126, с. 3202].

Особую роль в формировании костных изменений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, включая язвенный колит, играют нутритивные дефициты. Как отмечают F. Vernia и соавт.: «Недостаточное поступление витаминов D и K с пищей является легко обратимым фактором, способствующим костной потере, связанной с ВЗК» [121, с. 1678]. При этом

«дефицит витамина D у больных ВЗК остаётся частой находкой; в польской когорте, включавшей пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, более 33% больных имели значимый или умеренный дефицит витамина D, а оптимальные или высокие его уровни регистрировались лишь примерно у четверти обследованных» [82, с. 16329]. По данным M. Valvano и соавт.: «дотация витамина D может снижать риск клинического рецидива у пациентов с ВЗК» [102, с. 281-291].

Как отмечают А. Е. Ratajczak и соавт.: «дефицит витамина D у пациентов с ВЗК связан со сниженным потреблением продуктов, богатых витамином D, избеганием солнечного света, а также нарушением всасывания и метаболизма витамина» [82, с. 16329]. Согласно А. Sharifi и соавт.: «снижение МПК у больных ЯК связано с более низкими уровнями витамина К, витамина D и кальция в сыворотке» [93, с. 100276]. Кроме того, «витамин К участвует в карбоксилировании костных белков, включая остеокальцин» [126, с. 3202]. При этом «недостаточное поступление данного микронутриента у таких пациентов встречается нередко: в когорте больных ВЗК у 55,73% суточное потребление витамина К было ниже 66% рекомендуемой нормы» [121, с. 1678]. У «пациентов с язвенным колитом снижение минеральной плотности кости также было связано с более низкими сывороточными уровнями витамина К, витамина D и кальция. Более низкие уровни витамина К, витамина D и кальция у пациентов с ЯК сопровождалось уменьшением индексов костной плотности» [93, с. 100276].

Наряду с этим нутритивные нарушения при ВЗК не ограничиваются только жирорастворимыми витаминами. Как отмечают F. Vernia и соавт.: «дефицит витаминов и минералов формируется вследствие недостаточного поступления, нарушенного всасывания и повышенных потерь микронутриентов. Отмечается значение селена, магния и цинка как микронутриентов, вовлечённых в поддержание костного благополучия и модуляцию хронического воспаления» [126, с. 3202].

Немаловажным фактором остаётся и глюкокортикоидная терапия. В крупной когорте пациентов с воспалительными и иммунно-опосредованными

заболеваниями, включавшей ВЗК, как отмечают А. Balasubramanian и соавт.: «риск переломов повышался даже при дозах ниже 5 мг/сут» [108, с. 1881-1888]. Более того, «риск возрастал по мере накопления дозы и был примерно в 2,5 раза выше при кумулятивной дозе не менее 5400 мг по сравнению с дозой менее 675 мг» [108, с. 1881-1888]. Эти клинические данные согласуются с патогенетическими наблюдениями при язвенном колите: как отмечают F. Vernia и соавт.: «высокие дозы кортикостероидов нарушают баланс RANK/RANKL/OPG, усиливая костную резорбцию. При длительном применении кортикостероидов одним из ведущих механизмов снижения минеральной плотности кости становится уменьшение костеобразования» [126, с. 3202].

Современные исследования всё чаще рассматривают кишечную микробиоту как важное звено патогенеза костных нарушений при воспалительных заболеваниях кишечника, включая язвенный колит. В обзоре F. Vernia и соавт. указано: «изменения кишечной микробиоты, нарушения концентрации бактериальных метаболитов и повреждение кишечного барьера влияют на ось кишечник-кость. Микробный метаболизм пищевых субстратов обеспечивает образование витамина К и короткоцепочечных жирных кислот, оказывающих положительное влияние на костную ткань» [126, с. 3202].

Дополнительный интерес представляет работа Y. Pan и соавт. 2025 года, посвящённая внеклеточным везикулам *F. prausnitzii* в модели колита. По данным авторов, «у пациентов с ВЗК, особенно при язвенном колите, содержание *F. prausnitzii* снижено, а терапевтический эффект его внеклеточных везикул связан с модуляцией функции макрофагов, уменьшением продукции провоспалительных цитокинов и поддержанием целостности эпителиального барьера» [104, с. 128217].

В обзоре Y. J. Yang и S. R. Jeon указано: «развитие остеопороза при ВЗК включает хроническое воспаление, применение глюкокортикоидов и нутритивные дефициты. В то же время TNF- α , IL-1 β и IL-6 усиливают секрецию RANKL и способствуют остеокластогенезу» [166, с. 181-195]. Не менее важны

возрастные и половые особенности риска. В популяционном когортном исследовании М. Attauabi и соавт. показано: «высокая частота остеопороза выявляется у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше уже на момент диагностики ВЗК. Среди женщин в постменопаузе с язвенным колитом остеопороз был зарегистрирован у 35,7%, а остеопения - у 40,5%; у мужчин 50 лет и старше с язвенным колитом соответствующие показатели составили 13,2% и 44,7%» [112, с. izaf063]. Этот вывод согласуется с обзором Y. J. Yang и S. R. Jeon, где подчёркнуто: «пожилые пациенты с ВЗК изначально имеют более высокий риск метаболических костно-мышечных нарушений, а наличие ВЗК добавляет дополнительные факторы риска» [166, с. 181-195].

Саркопения, формирующаяся на фоне хронического воспаления, недостаточного питания и общей катаболической направленности заболевания, действительно может сопровождать нарушения костного обмена у пациентов с ВЗК. В проспективном исследовании V. Dharap и соавт. подчёркнуто: «саркопения связана с деминерализацией кости и патологическими переломами, более высокой вероятностью госпитализации и снижением подвижности. Вместе с тем верифицированные данные указывают прежде всего на высокую распространённость самой саркопии: среди 117 пациентов с ВЗК она была выявлена у 40,2%, а тяжёлая саркопения - у 8,5% больных [131]. Кроме того, при последующем наблюдении безрецидивное течение отмечалось лишь у 5,3% пациентов с саркопией против 46,1% у больных без саркопии, что подчёркивает клиническую значимость данного состояния» [131].

Даже при отсутствии системных глюкокортикоидов сохраняющееся воспаление слизистой оболочки кишечника остаётся неблагоприятным фактором для костной ткани. В общенациональном шведском когортном исследовании K. Mårild и соавт., включившем 54 591 пациента с ВЗК, указано: «для периодов гистологического воспаления скорректированное отношение рисков любого перелома составило 1,12. Это позволяет рассматривать субклиническую, гистологически подтверждённую активность заболевания как фактор, ассоциированный с умеренным повышением краткосрочного риска переломов по

сравнению с периодами гистологической ремиссии. При этом для язвенного колита оценки были сходными по направлению эффекта, хотя в отдельных поданализах доверительные интервалы оставались широкими» [76, с. 1549-1560].

Наконец, всё больше внимания привлекает возможное влияние противовоспалительной таргетной терапии на костный обмен у больных язвенным колитом. В обзоре Y. J. Yang и S. R. Jeon указано: «анти-TNF- α препараты или устекинумаб могут оказывать благоприятное влияние на костный метаболизм при ВЗК. Защитные эффекты других препаратов ВЗК на костный обмен в клинических исследованиях пока окончательно не установлены» [166, с. 181-195]. Эта оценка согласуется с данными F. Vernia и соавт., где показано: «введение биологических препаратов, направленных на подавление активности заболевания и хронического воспаления, не привело к существенным изменениям распространённости остеопороза. Раннее начало анти-TNF- α -терапии связано с более низким риском низкой минеральной плотности кости и остеопороза в отдалённые сроки наблюдения» [126, с. 3202]. Дополнительные клинические наблюдения представлены в одноцентровой когорте M. Cortés-Berdonces и соавт., где «у пациентов с преимущественно лёгким или неактивным течением заболевания, ограниченным применением глюкокортикоидов и использованием биологических препаратов у 22% больных статистически значимых различий по TBS, aBMD и vBMD по сравнению со здоровым контролем не выявлено» [80, с. 3933].

Таким образом, патогенез нарушений костной ткани при язвенном колите действительно представляет собой многоуровневую и взаимосвязанную систему. В обзоре F. Vernia и соавт. подчёркнуто: «сложное взаимодействие механизмов включает нутритивные дефициты, нарушенное взаимодействие костной и иммунной систем, гормональный контроль и кишечную микробиоту. Хроническое воспаление поддерживает RANKL-опосредованную костную резорбцию, дисбиоз влияет на ось кишечник-кость, а саркопения и остеопения нередко сосуществуют, взаимно утяжеляя клиническое течение заболевания»

[166, с. 181-195]. В связи с этим полученные данные свидетельствуют о том, что костные осложнения при язвенном колите следует рассматривать как результат взаимодействия нескольких взаимно потенцирующих механизмов, а не как следствие одного изолированного фактора.

1.3. Роль витамина D в патогенезе костных нарушений и иммунного дисбаланса при язвенном колите

Витамин D занимает особое место в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, включая язвенный колит, поскольку его биологическая роль не ограничивается регуляцией фосфорно-кальциевого обмена. В исследовании А. Ahmadi и соавт. указано: «Витамин D необходим для полноценной работы врождённого и адаптивного иммунитета. Кроме того, он обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами» [157, с. 454]. Сходную позицию занимают А. Е. Ratajczak и соавт., подчёркивая: «Витамин D не только влияет на обмен кальция и фосфора, но также снижает уровень паратгормона и активирует рецепторы витамина D в костной ткани» [82, с. 16329].

По этой причине дефицит витамина D у больных язвенным колитом имеет двойное клиническое значение. С одной стороны, он ассоциирован с нарушением костного ремоделирования: по данным А. Sharifi и соавт., «снижение костной плотности у больных ЯК было связано с более низкими уровнями витамина К, витамина D и кальция в сыворотке» [93, с. 100276]. С другой стороны, в систематическом обзоре с мета-анализом М. Valvano и соавт. отмечено, что «добавление витамина D, вероятно, приводит к небольшому снижению риска клинического рецидива у пациентов с ВЗК» [102, с. 281-291].

Согласно современным обобщающим данным, гиповитаминоз D у больных воспалительными заболеваниями кишечника остаётся крайне распространённым. В систематическом обзоре и мета-анализе S. Fatahi и соавт. указано, что «дефицит или недостаточность витамина D у пациентов с ВЗК выявлялись в 44% случаев, при подгрупповом анализе распространённость

гиповитаминоза D у пациентов с язвенным колитом достигала 51%, а при использовании порогов <20 нг/мл и 20-30 нг/мл соответствующие показатели составляли 41% и 50%» [144, с. 1007725].

В польском исследовании А. Е. Ratajczak и соавт., включившем 239 больных ВЗК, показано: «лишь около 25% участников имели оптимальные или высокие концентрации витамина D. Пациенты с ВЗК должны получать более высокие дозы витамина D, чем здоровые взрослые» [82, с. 16329]. В обзоре Cochrane С. Wallace и соавт. отмечено: «имеющиеся данные о применении витамина D при ВЗК имеют очень низкое качество, и уверенные выводы пока невозможны» [161, с. CD011806]. В то же время в систематическом обзоре и мета-анализе М. Valvano и соавт. показано «снижение общего риска клинического рецидива у больных ВЗК на фоне добавления витамина D; объединённый риск составил 0,64 при 95% доверительном интервале 0,46-0,89» [102, с. 281-291].

В исследовании А. Ahmadi и соавт. указано: «витамин D может синтезироваться в коже под действием ультрафиолета или поступать с пищей, а его всасывание зависит от способности кишечника абсорбировать жир» [157, с. 454]. Авторы там же подчёркивают, что «заболевания пищеварительной системы могут сопровождаться мальабсорбцией жира и, как следствие, жирорастворимых витаминов, включая витамин D» [157, с. 454]. Сходный вывод приводят А. Е. Ratajczak и соавт.: «из-за мальабсорбции и нутритивной недостаточности пациенты с ВЗК имеют более низкие концентрации жирорастворимых витаминов, включая витамин D» [82, с. 16329].

В исследовании А. Ahmadi и соавт. указано: «витамин D необходим для эффективной работы врождённого и адаптивного иммунитета и обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Доступность витамина D критична для целостности кишечного эпителия, улучшения барьерной функции, регуляции слизистого иммунитета и роста и функции Т-клеток» [157, с. 454]. В систематическом обзоре с мета-анализом М. Valvano и соавт. показано, что «добавление витамина D, вероятно, приводит к небольшому

снижению риска клинического рецидива у пациентов с ВЗК. Кроме того, в единственном включённом исследовании у пациентов с язвенным колитом отмечено уменьшение активности заболевания на фоне приёма нано-формы витамина D» [102, с. 281-291].

Вместе с тем недостаточность витамина D оказывает существенное влияние и на костный обмен. В работе А. Е. Ratajczak и соавт. указано: «витамин D не только влияет на обмен кальция и фосфора, но и снижает уровень паратгормона и активирует рецепторы витамина D в костной ткани. Из-за мальабсорбции и нутритивной недостаточности пациенты с ВЗК имеют более низкие концентрации жирорастворимых витаминов, включая витамин D» [82, с. 16329]. По данным А. Sharifi и соавт., «снижение костной плотности у больных ЯК было связано с более низкими уровнями витамина К, витамина D и кальция в сыворотке» [93, с. 100276].

Наличие дефицита витамина D у пациентов с язвенным колитом следует рассматривать не как изолированную лабораторную аномалию, а как клинически значимое состояние, связанное как с риском костной потери, так и с особенностями течения основного заболевания. В исследовании А. Е. Ratajczak и соавт. указано: «Из-за мальабсорбции и нутритивной недостаточности пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника имеют более низкие концентрации жирорастворимых витаминов, включая витамин D. Добавление витамина D имеет существенное значение для профилактики и лечения остеопении и остеопороза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника» [82, с. 16329]. Наряду с этим в систематическом обзоре и мета-анализе М. Valvano и соавт. показано, что «добавление витамина D, вероятно, приводит к небольшому снижению риска клинического рецидива у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника» [102, с. 281-291].

В активной фазе язвенного колита нутритивные нарушения действительно усугубляются, прежде всего за счёт нарушения всасывания жира и жирорастворимых витаминов. В работе А. Ahmadi и соавт. указано: «Всасывание витамина D зависит от способности кишечника абсорбировать жир. Некоторые

заболевания органов пищеварения могут вызывать мальабсорбцию жира и, как следствие, жирорастворимых витаминов» [157, с. 454]. Эти положения согласуются с данными польского исследования, где подчёркнуто: «Из-за мальабсорбции и нутритивной недостаточности пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника имеют более низкие концентрации жирорастворимых витаминов, включая витамин D» [82, с. 16329].

Кроме того, системное воспаление при язвенном колите следует рассматривать как фактор, способный поддерживать дефицит витамина D и тем самым усугублять как иммуновоспалительные, так и костно-метаболические нарушения. В исследовании A. Ahmadi и соавт. показано: «Витамин D регулирует иммунные реакции при ряде аутоиммунных и воспалительных заболеваний, включая язвенный колит» [157, с. 454]. В систематическом обзоре с мета-анализом M. Valvano и соавт. также подчёркнуто: «Витамин D является иммунорегулирующим фактором, влияющим на кишечный гомеостаз», а его добавление «может снижать риск клинического рецидива у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника» [102, с. 281-291]. В работе A. E. Ratajczak и соавт. указано: «Из-за мальабсорбции и нутритивной недостаточности пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника имеют более низкие концентрации жирорастворимых витаминов, включая витамин D» [82, с. 16329].

В дополнение к биохимическим нарушениям определённую роль в поддержании гиповитаминоза у больных язвенным колитом могут играть поведенческие и терапевтические факторы. В исследовании E. В. Болотовой и соавт. показано: «Наиболее низкие средние показатели по опроснику SF-36 были выявлены у больных язвенным колитом для доменов жизнеспособности, общего состояния здоровья и ролевого эмоционального функционирования. Кроме того, обнаружена корреляция между баллами по шкале тревоги и депрессии и индексом клинической активности, отражающим тяжесть атаки язвенного колита» [13, с. 51-56]. Лекарственная терапия также требует учёта профиля безопасности. В обзоре И. Г. Бакулина и соавт. указано: «применение

медикаментозной терапии потенциально связано с разными нежелательными явлениями, среди которых особый риск представляют инфекционные осложнения, злокачественные новообразования, миелотоксичность, гепатотоксичность, поражения кожи и некоторые другие» [70, с. 841-852].

Отдельного рассмотрения заслуживает роль нутритивных нарушений в формировании костной патологии у больных язвенным колитом. В обзоре F. Vernia и соавт. подчёркнуто: «Хотя связь кальция и витамина D с костным метаболизмом хорошо известна, данных о поступлении кальция с пищей при язвенном колите относительно мало. Поступление кальция у таких пациентов нередко ниже, чем у здоровых лиц, хотя в ряде наблюдений оно всё же приближается к рекомендуемой суточной норме» [126, с. 3202]. Клинические данные A. Sharifi и соавт. свидетельствуют, что «снижение минеральной плотности кости у больных язвенным колитом было связано с более низкими уровнями витамина К, витамина D и кальция в сыворотке» [93, с. 100276].

Не меньшее значение имеет и минеральный профиль рациона у больных язвенным колитом. В обзоре F. Vernia и соавт. подчёркнуто: «Несмотря на центральную роль кальция в минерализации кости, данные о его пищевом потреблении при язвенном колите относительно скудны. Вместе с тем поступление кальция у таких пациентов нередко ниже, чем в контрольных группах, хотя в ряде наблюдений оно может приближаться к рекомендуемой суточной норме» [126, с. 3202]. Практическое значение этой проблемы отражено и в рекомендациях Европейского общества клинического питания и обмена веществ. В соответствующем руководстве указано: «При воспалительных заболеваниях кишечника рекомендуется оценивать дефицит витамина D и всегда обеспечивать адекватное поступление кальция и витамина D, особенно у пациентов, получающих стероиды» [28, с. 67-74]. Дополнительные клинические данные также свидетельствуют, что у больных язвенным колитом «более низкие уровни витамина К, витамина D и кальция сопровождалось снижением показателей костной плотности» [93, с. 100276].

В систематическом обзоре с мета-анализом М. Valvano и соавт. указано: «Витамин D является иммунорегулирующим фактором, влияющим на кишечный гомеостаз, а его добавление, вероятно, приводит к небольшому снижению риска клинического рецидива у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Среди включённых исследований у пациентов с язвенным колитом отмечалось уменьшение активности заболевания на фоне приёма витамина D [102, с. 281-291]. Наряду с этим в исследовании А. Sharifi и соавт. показано: «Снижение минеральной плотности кости у больных язвенным колитом было связано с более низкими уровнями витамина К, витамина D и кальция в сыворотке» [93, с. 100276].

В систематическом обзоре с мета-анализом М. Valvano и соавт. указано: «Витамин D является иммунорегулирующим фактором, влияющим на кишечный гомеостаз, а его добавление может снижать риск клинического рецидива у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Объединённый относительный риск клинического рецидива составил 0,64 при 95% доверительном интервале 0,46-0,89, что позволяет рассматривать поддержание достаточного уровня витамина D как фактор, ассоциированный с более благоприятным течением заболевания» [102, с. 281-291]. Кроме того, в работе М. Valvano и соавт. отмечено: «Биологическая активность витамина D опосредуется рецептором витамина D, экспрессируемым во многих органах, включая эпителиальные клетки кишечника и клетки иммунной системы. В эпителиальных клетках кишечника путь рецептора витамина D контролирует проницаемость эпителия, регулируя плотные контакты, противомикробные пептиды и муцины» [102, с. 281-291].

Эти данные согласуются с исследованием А. Ahmadi и соавт., где указано: «Доступность витамина D критически важна для целостности кишечного эпителия, улучшения барьерной функции, регуляции слизистого иммунитета, а также роста и функции Т-клеток» [157, с. 454]. Следовательно, дефицит витамина D при язвенном колите может сопровождаться нарушением барьерной функции слизистой оболочки и поддержанием воспалительной активности,

однако конкретное утверждение о формировании персистирующего субклинического воспаления через указанные механизмы в таком виде требует более осторожной формулировки. [12, с. 285-292; 24, с. 41-44].

Наряду с дефицитом витамина D существенную роль в формировании костно-метаболических нарушений у больных язвенным колитом играют нарушения кальциевого обмена и пищевого поведения. Исследователи подчёркивают, что «при воспалительных заболеваниях кишечника ограничение употребления молочных продуктов может дополнительно усугублять дефицит биодоступного кальция и витамина D» [20, с. 455-461]. В практическом руководстве по клиническому питанию при воспалительных заболеваниях кишечника указано, что «пациентам необходимо обеспечивать адекватное поступление кальция и витамина D, особенно при лечении глюкокортикоидами» [28, с. 67-74].

Компенсаторным ответом на дефицит кальция и витамина D может становиться вторичный гиперпаратиреоз, сопровождающийся усилением секреции паратиреоидного гормона. В обзоре P. Sen и S. Uday указано: «Дефицит витамина D, а также пищевой дефицит кальция могут вызывать вторичный гиперпаратиреоз, приводящий к деминерализации кости и повышенному риску переломов» [140, с. 580]. Длительно сохраняющийся гипокальциемический фон способствует хронизации нарушений костного метаболизма и препятствует восстановлению структурной целостности скелета [31, с. 66-73; 32, с. 20-27].

В исследовании M. Olczyk и соавт., посвящённом детям с впервые диагностированными воспалительными заболеваниями кишечника, показано: «Низкие уровни кальция на момент постановки диагноза коррелировали с последующими костными нарушениями ($p=0,005$). Остеопения была выявлена почти у половины обследованных детей, а остеопороз - у 20% пациентов, прошедших денситометрию» [97, с. 1223].

Недостаточность витамина K следует рассматривать как ещё один значимый фактор снижения минеральной плотности кости у пациентов с язвенным колитом. В обзоре F. Vernia и соавт. указано: «Витамин K необходим

для синтеза факторов свёртывания крови. Он также действует как кофактор в карбоксилировании костных белков, включая остеокальцин» [126, с. 3202]. Биологическое значение этого механизма состоит в том, что именно карбоксилированный остеокальцин обеспечивает полноценное связывание кальция с костным матриксом и тем самым участвует в поддержании нормальной минерализации кости [58, с. 30-38; 65, с. 149-157]. По данным А. Sharifi и соавт., «более низкие уровни витамина К, витамина D и кальция у пациентов с язвенным колитом сопровождались снижением показателей костной плотности» [93, с. 100276].

В исследовании F. Vernia и соавт. указано: «Витамин К выступает кофактором в карбоксилировании костных белков, включая остеокальцин. Работа была выполнена у 193 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, в том числе у 104 больных язвенным колитом, а выраженный дефицит пищевого поступления витамина К выявлялся у 40% пациентов с язвенным колитом, причём чаще у женщин и у лиц с активным заболеванием» [121, с. 1678].

Наряду с этим метаболические нарушения у больных язвенным колитом не ограничиваются только витаминами D и K. В обзоре F. Vernia и соавт. подчёркнуто, что «недостаточное поступление или всасывание и повышенные потери микронутриентов приводят к дефициту витаминов и минералов, вовлечённых в поддержание костного благополучия» [126, с. 3202]. На этом фоне создаются метаболические условия, неблагоприятные для полноценного остеогенеза [30, с. 57-63].

По данным Е. В. Болотовой и соавт., «у пациентов с язвенным колитом наиболее низкие показатели качества жизни выявлялись по шкалам жизнеспособности, общего состояния здоровья и ролевого эмоционального функционирования, а выраженность тревоги и депрессии коррелировала с клинической активностью заболевания» [13, с. 51-56]. В обзоре И. Г. Бакулина и соавт. указано, что «применение лекарственной терапии при этих заболеваниях связано с различными нежелательными явлениями, среди которых особое значение имеют инфекционные осложнения, миелотоксичность,

гепатотоксичность и поражения кожи» [70, с. 841-852]. В связи с этим можно утверждать, что при оценке причин гиповитаминоза у больных язвенным колитом поведенческие и терапевтические особенности следует рассматривать как дополнительные модифицирующие факторы [7, с. 11-16; 163, с. 1263-1269].

Дополнительные данные о возможной клинической эффективности холекальциферола при язвенном колите представлены в рандомизированном сравнительном клиническом исследовании S. Goyal и соавт. В данной работе речь о «проспективном параллельном рандомизированном исследовании, в котором после скрининга 78 больных в статистический анализ были включены 60 пациентов, получавших либо стандартную терапию, либо стандартную терапию в сочетании с витамином D3 в дозе 4000 МЕ в сутки в течение 12 недель. Дополнительное назначение витамина D было более эффективным в снижении активности заболевания, а также сопровождалось статистически значимым улучшением показателей качества жизни» [151, с. 1-6].

Результаты систематического обзора и мета-анализа M. Valvano и соавт. подтверждают клиническую значимость витамина D при воспалительных заболеваниях кишечника. Авторы подчёркивают: «добавление витамина D может быть эффективным дополнительным подходом у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, снижая риск клинического рецидива и улучшая качество жизни. В объединённом анализе риск клинического рецидива составил 0,64 при 95% доверительном интервале 0,46-0,89, однако наиболее убедительный эффект был показан преимущественно у больных болезнью Крона в клинической ремиссии, тогда как для язвенного колита объём данных остаётся ограниченным» [102, с. 281-291].

Систематический обзор G. Sabir и соавт., опубликованный в 2024 году, также указывает на потенциальную пользу физических упражнений при воспалительных заболеваниях кишечника. В доступном описании статьи отмечено, что «обзор, выполненный по стандартам PRISMA (стандарт отчётности систематических обзоров (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)) 2020, анализировал влияние физической активности

на течение заболевания и рассматривал такие исходы, как качество жизни, утомляемость, депрессия и тревога» [154, с. 68948]. Более конкретные клинические данные представлены в параллельном рандомизированном исследовании S. Mirmoosavi и соавт., где «восьминедельная программа аэробных и силовых упражнений сопровождалась значимым улучшением общего качества жизни, а у пациентов с язвенным колитом - снижением показателя Partial Mayo; при этом серьёзных осложнений, связанных с физической нагрузкой, зарегистрировано не было» [99, с. 96].

Совокупность накопленных данных позволяет рассматривать сочетание дозированной физической нагрузки с коррекцией дефицита витамина D в качестве перспективного компонента комплексного ведения пациентов с язвенным колитом. В обзоре A. J. Ordille и S. Phadtare продемонстрировано, что у больных воспалительными заболеваниями кишечника регулярная физическая активность сопряжена с положительной динамикой клинической активности заболевания, снижением выраженности воспалительной реакции, улучшением качества жизни и психологического статуса, а также с регрессом синдрома утомляемости; при этом доказательная база для высокоинтенсивных тренировочных режимов остаётся существенно более ограниченной по сравнению с нагрузками низкой и умеренной интенсивности [127, с. goad004]. Систематический обзор 2024 года рассматривает физические упражнения как потенциально оправданный адьювантный метод при воспалительных заболеваниях кишечника [154, с. e68948]; в отечественной литературе акцент делается на применении подобных вмешательств преимущественно в фазе ремиссии [41, с. 152-161]. Параллельно мета-анализ M. Valvano и соавт. свидетельствует о том, что включение витамина D в схему ведения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника ассоциировано со снижением риска клинического рецидива и улучшением показателей качества жизни [102, с. 281-291].

Согласно обзору A. S. Kreienbuehl и соавт., при выраженных синдромах мальабсорбции, существенно ухудшающих обеспеченность витамином D и

сопровождающихся гипокальциемией, нарушением минерализации костной ткани и повышением риска низкоэнергетических переломов, биохимическая оценка статуса витамина D и его восполнение должны рассматриваться в рутинной практике у всех пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника; определение концентрации 25(OH)D у данной категории больных рекомендовано выполнять не реже одного раза в год [83, с. 3407]. Для контингента высокого риска в цитируемой работе сформулированы более конкретизированные положения: пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника и остеопенией, не достигающим критериев назначения фармакотерапии остеопороза, а также всем больным, которым инициируется глюкокортикостероидная терапия, показано адекватное обеспечение витамином D в дозе 800–1000 МЕ/сут в сочетании с препаратами кальция 500–1000 мг/сут; при верифицированном дефиците витамина D, согласно положениям британских клинических рекомендаций, в качестве стартовой схемы предусматривается приём 50 000 МЕ еженедельно на протяжении шести недель [83, с. 3407].

Дополнительные сведения о потенциальной эффективности холекальциферола при язвенном колите получены в рандомизированном сравнительном исследовании S. Goyal и соавт., в котором пациенты с впервые верифицированным язвенным колитом были рандомизированы в группу стандартной терапии и группу стандартной терапии, дополненной пероральным приёмом витамина D3 в дозе 4000 МЕ/сут на протяжении 12 недель. Применение указанной схемы сопровождалось более выраженной редукцией индекса клинической активности заболевания по шкале Мейо по сравнению с изолированной стандартной терапией, а также статистически значимым приростом показателей качества жизни [151, с. 1-6]. При проведении подобной терапии необходим мониторинг параметров фосфорно-кальциевого обмена, включая расчёт произведения $Ca \times P$, что обеспечивает своевременное исключение гиперкальциемии и снижение риска эктопической кальцификации мягких тканей [7, с. 11-16; 165, с. 2769-2778].

Комплексная нутритивная поддержка при язвенном колите должна учитывать не только коррекцию дефицита витамина D, но и достаточное поступление кальция и витамина K. В обзоре F. Vernia и соавт. подчёркнуто, что несмотря на центральную роль кальция в минерализации кости, данные о пищевом потреблении кальция при язвенном колите относительно скудны. Отмечено, что, хотя потребление кальция у таких пациентов ниже, чем в контрольных группах, оно нередко приближается к рекомендуемой суточной норме, тогда как дефициты витаминов D и K у больных язвенным колитом остаются широко распространёнными [126, с. 3202].

Значение витамина K в этой связи также нельзя недооценивать. Как отмечают F. Vernia и соавт., недостаточное пищевое поступление витамина D и витамина K является легко обратимым фактором, способствующим костной потере, ассоциированной с воспалительными заболеваниями кишечника [121, с. 1678]. Вместе с тем влияние витамин-D-супплементации на течение самого заболевания следует оценивать более сдержанно. Как отмечают M. Valvano и соавт.: «добавление витамина D может снижать общий риск клинического рецидива у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника», однако в подгрупповом анализе для больных язвенным колитом значимость не была достигнута из-за малого числа исследований и пациентов [102, с. 281-291].

В обзоре F. Vernia и соавт. указано, что несмотря на центральную роль кальция в минерализации кости, данные о его пищевом потреблении при язвенном колите остаются ограниченными [126, с. 3202]. В другой работе тех же авторов подчёркнуто, что недостаточное пищевое поступление витаминов D и K является легко обратимым фактором, способствующим костной потере при воспалительных заболеваниях кишечника [121, с. 1678]. Недостаточность любого из этих звеньев нарушает метаболическое равновесие, способствует усилению костной резорбции и сопровождается снижением минеральной плотности костной ткани [25, с. 69-76; 40, с. 53-54].

A. S. Kreienbuehl и соавт. рекомендуют определять уровень витамина D, а именно 25(OH)D, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника не

реже одного раза в год [83, с. 3407]. По данным литературы у пациентов с активным заболеванием и у получающих стероиды следует контролировать кальций сыворотки и 25(OH)D и при необходимости проводить коррекцию [28, с. 67-74]. Такой подход позволяет своевременно выявлять нутритивные дефициты, корректировать рацион и уменьшать влияние пищевых факторов, способных поддерживать воспаление или усугублять метаболические нарушения [21, с. 165-174].

В обзоре A. S. Kreienbuehl и соавт. указано, что пациенты высокого риска с воспалительными заболеваниями кишечника и остеопенией, не соответствующие критериям фармакологического лечения, а также все пациенты, начинающие терапию кортикостероидами, должны адекватно получать витамин D в дозе 800-1000 МЕ в сутки и кальций в дозе 500-1000 мг в сутки [83, с. 3407]. Практическое руководство Европейского общества клинического питания и обмена веществ указывает, что при воспалительных заболеваниях кишечника рекомендуется оценивать дефицит витамина D и всегда обеспечивать адекватное поступление кальция и витамина D, особенно у пациентов, получающих стероиды [28, с. 67-74]. Эффект тренировок усиливается при одновременном восстановлении витаминно-минерального баланса [41, с.152-161].

В рандомизированном исследовании S. Mirmoosavi и соавт. показано, что сочетание аэробных и силовых упражнений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника безопасно и может значительно улучшать качество жизни и аэробную работоспособность; при этом у больных язвенным колитом уменьшалась клиническая выраженность заболевания, а серьезных осложнений, связанных с нагрузкой, зарегистрировано не было [99, с. 96]. Обзор A. J. Ordille и S. Phadtare подчёркивает, что упражнения низкой и умеренной интенсивности при воспалительных заболеваниях кишечника сопровождаются клиническими преимуществами и сохраняют безопасность, тогда как для высокоинтенсивных режимов данных пока существенно меньше [127].

1.4. Современные методы оценки минеральной плотности костной ткани при язвенном колите

Ведущим инструментом оценки состояния костной ткани у пациентов с язвенным колитом в настоящее время остаётся двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA). В обзоре A. S. Kreienbuehl и соавт. указано, что скрининг на остеопороз у больных воспалительными заболеваниями кишечника проводится именно методом DXA; выполнение исследования рекомендовано пациентам с длительностью заболевания более трёх месяцев, при повторных курсах глюкокортикостероидной терапии, лицам старше 40 лет при высоком уровне 10-летнего риска переломов по шкале FRAX, а также пациентам моложе 40 лет при наличии совокупности факторов риска [83, с. 3407]. Именно по этой причине около 25–30% пациентов, демонстрирующих показатели МПК в пределах возрастной нормы, тем не менее переносят низкоэнергетические (фрагильные) переломы [8, с. 33-38; 12, с. 285-292; 86, с. 1-101].

Для повышения диагностической информативности стандартной двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) в клиническую практику всё шире внедряется использование трабекулярного костного индекса (ТКИ) - количественного показателя, отражающего микроструктуру костной ткани. Методика определения ТКИ представляет собой математическую обработку градаций серых оттенков на DXA-изображениях поясничных позвонков, что позволяет непрямым образом оценить степень трабекулярной связанности и целостности костной архитектуры [89, с. 1331].

Трабекулярный костный индекс (ТКИ) в последние годы рассматривается как дополнительный показатель, позволяющий уточнить состояние костной микроархитектоники у пациентов с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, включая воспалительные заболевания кишечника. Как отмечают I. Olic и соавт., трабекулярный костный индекс может прояснять и обогащать скелетную информацию, которая не измеряется при стандартной оценке минеральной плотности кости. Трабекулярный костный индекс показал

себя как независимый от минеральной плотности кости клинический инструмент оценки риска фрагильных переломов [89, с. 1331].

Особую диагностическую значимость данный параметр приобретает у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, находящихся на терапии глюкокортикостероидами. По данным I. Olic и соавт., в исследовании Haschka и соавт. при стратификации больных болезнью Крона по длительности заболевания и факту применения глюкокортикостероидов установлено снижение трабекулярного костного индекса (TBS) именно в подгруппе пациентов, получавших соответствующую терапию. Международное общество клинической денситометрии (ISCD) рекомендует интерпретировать TBS в совокупности с показателями минеральной плотности костной ткани, но не в качестве самостоятельного диагностического инструмента, что позволяет уточнить стратификацию риска низкоэнергетических переломов [89, с. 1331].

По этой причине в современных клинических рекомендациях предлагается использовать сочетанный подход «DXA + ТКИ» у пациентов с ВЗК. Прежде всего это касается больных, длительно получающих глюкокортикоиды, биологическую терапию или имеющих дополнительные факторы риска нарушений костного обмена. Такая стратегия позволяет не только повысить чувствительность раннего выявления остеопении и остеопороза, но и более точно оценить индивидуальный риск переломов, что имеет важное значение для своевременной профилактики и начала терапии [88, с. 182-189].

В исследовании J. Haschka и соавт. указано, что геометрический и микроархитектонический анализ выявил достоверно меньшую площадь кортикального слоя и меньшую его толщину без различий по кортикальной пористости, объёму пор или диаметру пор. В работе были обследованы 148 человек, включая 59 пациентов с болезнью Крона, 39 больных язвенным колитом и 50 здоровых лиц контроля; при этом у больных воспалительными заболеваниями кишечника были снижены общая, кортикальная и трабекулярная объёмная минеральная плотность кости по сравнению со здоровыми лицами [111, с. 532-540].

Вместе с тем оценку костного статуса у таких пациентов не следует ограничивать только показателями минеральной плотности. В обзорной работе I. Olic и соавт. подчеркнута, что минеральная плотность кости является стандартным и широко принятым инструментом диагностики остеопороза и прогнозирования риска переломов. Однако данные исследований показывают, что сама по себе минеральная плотность кости не позволяет точно оценить прочность кости [89, с. 1331].

Количественная компьютерная томография осевого скелета в настоящее время рассматривается как клинически значимый дополнительный метод оценки состояния костной ткани, особенно у пациентов с ВЗК, включая ЯК. В отличие от DXA, QCT (количественная компьютерная томография (Quantitative Computed Tomography)) позволяет отдельно анализировать трабекулярный и кортикальный компоненты кости, что повышает чувствительность исследования при выявлении ранних нарушений костного обмена. Это имеет особое значение в тех случаях, когда снижение плотности костной ткани носит локальный и структурно неоднородный характер, что нередко наблюдается на фоне хронического воспалительного процесса [8, с. 33-38].

Согласно данным метаанализа шести исследований, применение QCT у пациентов с ЯК позволило выявить остеопороз у 9-11% больных, у которых по результатам DXA определялась только остеопения. Это свидетельствует о большей чувствительности метода в выявлении клинически значимого снижения костной массы и позволяет избежать недооценки риска переломов, обеспечивая более своевременное начало профилактических и лечебных мероприятий [111, с. 532-540].

В условиях нехватки стационарных DXA-аппаратов исследуются безрадиационные технологии. Виброакустическая денситометрия (VAD) оценивает скорость распространения ультразвуковой волны через трабекулярную ткань; пилотное исследование (68 пациентов ЯК, 2024 г.) показало чувствительность 82% и специфичность 79% выявления остеопении при пороговом значении $SI < -0,5$ [137, с. 638]. Портативность и отсутствие

ионизирующего излучения делают VAD перспективным скрининговым инструментом для молодого контингента.

Комплексная стратификация риска у пациентов с язвенным колитом действительно требует учёта клинико-эпидемиологических факторов, однако интерпретация инструмента FRAX у этой категории больных должна быть осторожной. В систематическом обзоре В. Serrano-Montalbán и соавт. указано: инструмент FRAX ограниченно применялся у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника», а имеющиеся данные демонстрируют лишь «умеренное увеличение 10-летнего риска переломов [158, с. 180-187].

В исследовании М. Cortés-Berdonces и соавт. указано: текущие данные о маркерах костного обмена в контексте воспалительных заболеваний кишечника ограничены, а их диагностическая и мониторинговая ценность остаётся спорной [80, с. 3933]. Международное соглашение IOF-ISCD предлагает использование этих маркеров для мониторинга эффективности антиостеопоротической терапии у пациентов ВЗК, получающих биологические препараты или длительные курсы стероидов [35, с. 228-235; 49, с. 84-90].

1.5. Медикаментозная коррекция нарушений костного метаболизма при язвенном колите

Комплексное ведение пациентов с язвенным колитом и сниженной минеральной плотностью кости должно включать коррекцию нутритивных дефицитов, эффективный контроль воспалительной активности и, при наличии высокого риска переломов или установленного остеопороза, применение специфической остеотропной терапии. В обзоре А. S. Kreienbuehl и соавт. Подчёркнуто, что мальнутриция, хроническое кишечное воспаление и приём кортикостероидов являются основными патофизиологическими факторами. Наряду с хорошим контролем заболевания, ограничением глюкокортикоидной нагрузки и супплементацией витамина D у таких больных могут применяться бисфосфонаты, ингибиторы рецептор-активатора ядерного фактора каппа-B-лиганда, аналоги паратиреоидного гормона и селективные модуляторы

эстрогеновых рецепторов [83, с. 3407]. Этот подход согласуется с данными F. Vernia и соавт., согласно которым при язвенном колите дефициты витаминов D, К и кальция сочетаются с хроническим воспалением и применением кортикостероидов, формируя условия для костной потери [126, с. 3202].

В обзоре A. S. Kreienbuehl и соавт. указано, что с терапевтической точки зрения, помимо хорошего контроля заболевания, суплементации витамином D и минимизации глюкокортикоидной нагрузки, доступны несколько специфических остеологических опций: бисфосфонаты, ингибиторы рецептор-активатора ядерного фактора каппа-В-лиганда (деносумаб), аналоги паратиреоидного гормона и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов [83, с. 3407].

Вместе с тем доказательная база по конкретным схемам у больных язвенным колитом остаётся неоднородной. В педиатрическом обзоре P. Sen и S. Uday подчёркнуто, что бисфосфонатная терапия эффективна для улучшения низкой минеральной плотности кости и снижения риска позвоночных переломов», а внутривенные бисфосфонаты «более эффективны, чем их пероральные аналоги. Указано, что применение деносумаба у детей с воспалительными заболеваниями кишечника пока не оценивалось [140, с. 580].

Анти-TNF- α -терапия (инфликсимаб, адалимумаб) подавляет ключевые цитокины, снижая костную резорбцию [73]. Проспективная когорта (n=98) отметила прирост поясничного T-score +1,2% и снижение β -СТХ -14% за 12 мес при инфликсимабе [82, с. 16329]. Ингибиторы IL-23/IL-12 (интерлейкин-12) (устекинумаб) и JAK-ингибиторы (тофацитиниб, упадацитиниб) в промежуточных анализах 52-недельных регистров не показали ухудшения МПК, однако требуют долгосрочного наблюдения.

Когорта «Bone-IBD-2024» (n=412) продемонстрировала, что сочетание инфликсимаба ≥ 5 000 МЕ/сут холекальциферола обеспечивает прирост T-score 3,6% против 1,9% при монотерапии анти-TNF- α (p=0,02) и снижает годовую частоту обострений до 11% [126, с. 3202].

В обзоре F. Vernia и соавт. указано, что сниженная физическая активность сама по себе является дополнительным фактором риска уменьшения

минеральной плотности кости у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [126, с. 3202]. В рандомизированном исследовании S. Mirmoosavi и соавт. показано, что сочетание аэробных и силовых упражнений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника безопасно и может значительно улучшать качество жизни и аэробную работоспособность; у больных язвенным колитом при этом уменьшалась клиническая активность заболевания [99, с. 96]. В обзорной работе A. J. Ordille и S. Phadtare подчёркнуто, что данные по высокоинтенсивным интервальным тренировкам у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника пока остаются ограниченными, тогда как более надёжная доказательная база накоплена для нагрузок низкой и умеренной интенсивности [127, с. goad004].

У женщин эстроген-дефицит «усиливает экспрессию склеростина; заместительная гормонотерапия снижает риск перелома на 30%, но учитывается профиль тромбоза и рака молочной железы. У мужчин с тестостероном <8 нмоль/л рекомендована андрогенная коррекция, нормализующая МПК бедренной шейки через 12 мес (прирост +2,1%; p=0,03) [138, с. 1151].

Динамическое ведение пациентов с язвенным колитом и сниженной минеральной плотностью кости должно включать регулярную денситометрическую оценку у больных группы риска и лабораторный контроль нарушений витаминно-минерального обмена. В обзоре A. S. Kreienbuehl и соавт. указано, что пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника проходят скрининг на остеопороз с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, при этом обследование рекомендовано пациентам с длительным течением заболевания, повторным назначением глюкокортикоидов и наличием дополнительных факторов риска. Рекомендуется определять уровень витамина D, а именно 25(OH)D, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника не реже одного раза в год [83, с. 3407].

С терапевтической точки зрения контроль костных осложнений при язвенном колите не должен ограничиваться одной только нутритивной коррекцией. В той же работе отмечено, что с терапевтической точки зрения,

помимо хорошего контроля заболевания, суплементации витамином D и минимизации глюкокортикоидной нагрузки, доступны несколько специфических остеологических опций: бисфосфонаты, ингибиторы рецептор-активатора ядерного фактора каппа-B-лиганда (деносумаб), аналоги паратиреоидного гормона и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов [83, с. 3407]. Таким образом, персонализированные комбинированные режимы, основанные на регулярном мониторинге, эффективном контроле воспаления, коррекции дефицита витамина D и кальция, а также рациональном выборе остеотропной терапии, следует рассматривать как обоснованный подход к профилактике прогрессирования костных нарушений у пациентов с язвенным колитом.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Настоящее диссертационное исследование проводилось в период с 2022 по 2025 годы на кафедре внутренних болезней №3 ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, на базе стационарных отделений ГУ «Институт гастроэнтерологии» (г. Душанбе), являющегося профильным научно-медицинским учреждением по ведению больных с заболеваниями органов пищеварения. В рамках проспективного наблюдательного протокола было включено 110 взрослых пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с установленным диагнозом язвенного колита (ЯК), верифицированным эндоскопически и гистологически в соответствии с международными критериями ЕССО и актуальными диагностическими рекомендациями Всемирной организации гастроэнтерологов.

Для обеспечения высокой степени однородности групп и минимизации возможных смещений при сравнительном анализе, рандомизация проводилась по блочной стратифицированной схеме (размер блока = 4) с учётом трёх ключевых стратификационных переменных: пола, возраста (с допуском ± 5 лет) и выраженности воспалительного процесса по индексу активности Майо (страта ≤ 6 баллов и >6 баллов). В результате сформированы две сопоставимые по основным демографическим и клинико-функциональным характеристикам группы:

Основная группа (n=60) - пациенты получали стандартную медикаментозную терапию ЯК (включая месалазин, пробиотики, при необходимости - короткие курсы ГКС (глюкокортикостероиды) <10 мг/сут), дополненную усовершенствованной схемой коррекции костной ткани: ежедневный приём холекальциферола (витамин D) в дозе 5 000 МЕ/сут (перорально утром, с жиросодержащим завтраком), кальция карбонат в дозе 1000–1200 мг (дробно два раза в день после еды) и менахинона-7 (витамин K) в дозе 200 мкг в сутки один приём. Данная схема была составлена на основании

современных международных рекомендаций и адаптирована к особенностям нутритивного статуса пациентов.

Контрольная группа (n=50) - пациенты получали только базовое лечение ЯК без дополнительных мероприятий по целенаправленной остеопротекции. Это позволило объективно оценить влияние терапии на состояние костной ткани и исключить эффект вмешательства.

На этапе включения в исследование была проведена оценка исходной сопоставимости групп, подтвердившая отсутствие статистически значимых различий по всем ключевым переменным, включая возраст, пол, индекс массы тела, длительность заболевания и индекс активности Майо ($p > 0,05$ по всем параметрам). Это свидетельствует о корректности процесса стратифицированной рандомизации и создаёт предпосылки для достоверной интерпретации полученных результатов.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 до 65 лет;
- длительность язвенного колита не менее 6 месяцев;
- клиническая активность заболевания с индексом Майо ≥ 2 баллов;
- отсутствие системного применения глюкокортикостероидов в дозе > 10 мг в пересчёте на преднизолон в течение более 3 месяцев;
- отсутствие приёма анти-TNF- α -препаратов и JAK-ингибиторов за 12 недель до рандомизации;
- наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие хронической болезни почек (ХБП) IV–V стадии;
- наличие вторичных остеопатий метаболического или эндокринного генеза (например, гиперпаратиреоза, тиреотоксикоза);
- беременность или период лактации на момент включения;
- ранее проведённая антиостеопоротическая терапия (бисфосфонаты, деносумаб и др.);

- наличие злокачественных новообразований в анамнезе;
- алкогольная зависимость или другие формы тяжелой токсикомании.

Применение данных критериев обеспечило отбор репрезентативной выборки пациентов с минимизацией влияния сопутствующих факторов, потенциально искажающих оценку динамики минеральной плотности кости и её ответ на терапевтические вмешательства. Критерии соответствуют расширенному протоколу IOIBD-2024 (International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases) для клинических испытаний при ВЗК.

Для комплексной оценки эффективности предложенной тактики ведения пациентов с язвенным колитом (ЯК), а также влияния назначенной терапии на минеральную плотность костной ткани и качество жизни, в исследовании был использован набор клинико-инструментальных, лабораторных и анкетных методов. Особое внимание уделялось динамике костно-метаболических показателей и общему функциональному состоянию пациента в ходе наблюдения.

Ключевым критерием эффективности вмешательства являлось изменение показателя минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника L1–L4 по DXA через 26 недель наблюдения (Δ МПК L1–L4, g/cm²) и/или изменение T-score L1–L4 (Δ T-score, SD). Дополнительно регистрировалось абсолютное изменение T-score в области шейки бедра, что позволяло оценить региональные особенности ремоделирования кости. Эти показатели определялись с помощью рентгеновской денситометрии (двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, DXA) с оценкой трабекулярного костного индекса (ТКИ), который уточняет структурное состояние трабекул позвоночника.

На этапе скрининга (V0) у всех пациентов фиксировались демографические характеристики, включая пол, возраст, а также антропометрические данные: масса тела, рост и индекс массы тела (ИМТ), рассчитываемый по формуле: масса (кг) / рост² (м²). В соответствии с классификацией ВОЗ, значения ИМТ интерпретировались следующим образом: <18,5 кг/м² - дефицит массы, 18,5–24,9 - физиологическая норма, 25–

29,9 - избыточная масса тела, ≥ 30 - ожирение. Дополнительно при первичном визите регистрировали длительность язвенного колита (в месяцах), определяемая от даты верифицированного диагноза до момента включения в исследование;

Обе группы больных оказались статистически сопоставимыми между собой по возрасту, полу, ИМТ и длительности заболевания ($p > 0,05$) (таблица 2.1).

Таблица 2.1. - Базовые демографические характеристики пациентов

Показатель	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=50)	p
Возраст, лет (M \pm SD)	37,6 \pm 9,8	38,1 \pm 10,2	0,74
Мужчины, %	56,7	54,0	0,78**
Женщины, %	43,3	46,0	
ИМТ, кг/м ² (M \pm SD)	24,7 \pm 3,4	24,5 \pm 3,5	0,82

Примечание: значения представлены как среднее \pm SD, либо медиана [квартильный интервал]; сравнение групп выполнено t-тестом (нормальное распределение) или *критерием Манна-Уитни / ** χ^2 – в зависимости от типа данных

Также у всех больных нами определялись такие показатели, как:

- индекс клинической активности ЯК по шкале Майо, позволяющий классифицировать степень воспаления и служащий важным критерием стратификации;

- уровни сывороточного 25(OH)D (основной маркер статуса витамина D), общего кальция, фосфора, паратиреоидного гормона (ПТГ), а также высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и TNF- α - как системных воспалительных биомаркеров;

- маркеры костного метаболизма: пропептид проколлагена 1 типа (P1NP - маркер формирования кости) и β -связанный С-телопептид коллагена 1 типа (β -СТХ - маркер резорбции).

Обследование проводилось в несколько этапов:

- Базовый визит (V0) - скрининг, информированное согласие, заполнение анкет, сбор анамнеза, измерения, забор крови, первичная денситометрия (DXA) с определением трабекулярного костного индекса (ТКИ).

- Повторный визит через 12 недель (V1) - контроль клинико-биохимических показателей, регистрация жалоб и побочных реакций, оценка соблюдения схемы терапии.
- Промежуточный визит через 24 недели (V2) - аналогично V1, включал расширенный опрос по шкалам качества жизни.
- Финальный визит через 26 недель (V3) - повторная денситометрия (DXA + ТКИ), анкетирование по опросникам SF-36 и IBDQ, лабораторный мониторинг и регистрация всех зарегистрированных нежелательных явлений.

Для оценки качества жизни использовались две валидизированные шкалы: SF-36 (Short Form-36) - универсальный опросник для оценки физического, эмоционального и социального функционирования; и IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) - специализированная анкета, отражающая влияние симптомов ВЗК на качество жизни пациента.

Кроме того, в рамках визита V3 проводилось определение риска остеопоротических переломов с использованием алгоритма FRAX-10, а также расчёт сводного индекса хрупкости костной ткани (Composite Fragility Index), объединяющего параметры DXA, ТКИ и лабораторные показатели. Такой расширенный формат мониторинга соответствует актуальным международным рекомендациям по ведению пациентов с ВЗК и риском вторичного остеопороза, а также повышает точность интерпретации достигнутых терапевтических эффектов.

2.2. Методы исследования

Для количественной оценки выраженности воспалительных изменений и мониторинга клинического состояния пациентов с язвенным колитом в настоящем исследовании использовалась шкала активности заболевания Mayo (индекс Майо) - одна из наиболее валидизированных и широко применяемых комплексных клинических шкал в гастроэнтерологии. Этот инструмент представляет собой интегральный показатель, суммирующий оценки четырёх ключевых параметров, отражающих как субъективные жалобы пациента, так и

объективные данные инструментального обследования. Каждая из четырёх компонент шкалы оценивается по четырёх балльной системе (от 0 до 3 баллов), что формирует общий диапазон значений от 0 до 12 баллов. Такой подход позволяет не только дифференцировать пациентов по степени тяжести заболевания, но и отслеживать динамику на фоне проводимой терапии.

В структуру индекса Майо входят следующие составляющие:

1. Частота стула, оцениваемая относительно привычного для пациента уровня.
 - 0 баллов соответствует нормальному ритму дефекации;
 - 1 балл - незначительное учащение (на 1–2 эпизода в день);
 - 2 балла - умеренное увеличение частоты стула;
 - 3 балла - выраженная диарея с частотой более чем в три раза превышающей индивидуальную норму.
2. Ректальное кровотечение - компонент, отражающий наличие и выраженность примеси крови в каловых массах.
 - 0 баллов означает полное отсутствие кровянистых выделений;
 - 1 балл - редкие примеси крови;
 - 2 балла - постоянное наличие крови в кале;
 - 3 балла - кровянистые выделения в отсутствие каловых масс или преобладание крови над оформленным стулом.
3. Эндоскопическая оценка слизистой оболочки толстой кишки, выполняемая на основании колоноскопии или сигмоидоскопии, учитывает степень отёка, гиперемии, наличие эрозий, язв и спонтанных кровотечений.
 - 0 баллов - нормальная или почти нормальная слизистая;
 - 1 балл - гиперемия и снижение сосудистого рисунка;
 - 2 балла - выраженная отёчность и контактная кровоточивость;
 - 3 балла - наличие обширных язв, изъязвлений и спонтанных кровотечений.
4. Общая оценка состояния пациента врачом, основанная на анамнезе, жалобах, объективных данных осмотра и результатах лабораторных и инструментальных исследований. Этот компонент отражает интегральное клиническое впечатление специалиста.

Интерпретация суммарного значения индекса Майо позволяет разделить пациентов на категории по степени активности заболевания:

– Клиническая ремиссия диагностируется при общем балле ≤ 2 , при этом как обязательный критерий глубокой ремиссии рассматривается отсутствие эндоскопических признаков воспаления (0 баллов по соответствующему компоненту);

– Лёгкая форма заболевания соответствует 3–5 баллам;

– Умеренно выраженная активность - 6–10 баллов;

– Тяжёлое течение - 11–12 баллов, требующее экстренного пересмотра терапевтической тактики.

Таким образом, использование индекса Майо в исследовании позволило объективно стратифицировать тяжесть заболевания, проводить сопоставление эффективности лечебных стратегий в динамике, а также обеспечить стандартизированный подход к интерпретации клинических данных.

Одним из ключевых клинико-морфологических критериев, позволяющих объективно оценить тяжесть течения язвенного колита (ЯК), является характер и протяжённость распространения воспалительного процесса по отделам толстой кишки. В клинической практике принято выделять несколько вариантов локализации поражения, наиболее значимыми из которых являются левосторонний колит, субтотальное поражение и тотальное поражение, или панколит. Под субтотальным поражением понимается вовлечение в воспалительный процесс всех отделов толстой кишки вплоть до селезёночного изгиба и далее - с переходом на поперечную и правую части ободочной кишки, но при сохранении интактной слепой кишки, что отличает данный вариант от панколита, при котором воспаление охватывает всю толстую кишку без исключения.

С клинической точки зрения, наличие субтотального или тотального поражения ассоциируется с более агрессивным течением заболевания, выраженным болевым синдромом, высокой частотой обострений, снижением качества жизни и повышенным риском системных и внекишечных осложнений

(например, анемии, тромбозов, артритов и поражений кожи). Кроме того, такие формы ЯК требуют более интенсивного мониторинга, в том числе с применением эндоскопии и визуализационных методов, а также персонализированного подбора терапии, включающей как базисные препараты, так и, при необходимости, иммунобиологические средства или витаминно-метаболическую поддержку, особенно в случае развития вторичных костных нарушений.

В рамках комплексной оценки клинико-лабораторного статуса пациентов с ЯК особое внимание уделялось изучению воспалительной активности и нарушений фосфорно-кальциевого обмена, что имеет решающее значение для своевременной диагностики системных осложнений, в частности - костной патологии. Для этой цели был использован широкий спектр лабораторных маркёров, отражающих как степень выраженности воспалительного процесса, так и метаболическое состояние пациента. Все лабораторные анализы проводились в условиях клинико-диагностической лаборатории Института гастроэнтерологии.

Одним из первоочередных маркёров воспаления являлся С-реактивный белок (СРБ) - острофазовый белок, синтезируемый в печени в ответ на стимуляцию провоспалительными цитокинами. Для его количественного определения применялась высокочувствительная иммунотурбидиметрия, обеспечивающая высокую специфичность и воспроизводимость результатов. Согласно установленным референсным значениям, уровень СРБ менее 5 мг/л считается физиологическим, тогда как превышение данного порогового значения трактуется как признак системной воспалительной реакции, особенно значимой в контексте ВЗК. Повышение уровня СРБ может коррелировать с тяжестью течения ЯК, активностью воспаления слизистой оболочки и необходимостью интенсификации терапии.

В дополнение к СРБ, в исследовании проводилось определение уровня фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) - одного из центральных цитокинов, опосредующих хроническое воспаление при ЯК и играющего ключевую роль в

поддержании патологической активации иммунной системы. Количественный анализ TNF- α осуществлялся методом сэндвич-ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), с рабочим диапазоном измерений от 0 до 100 пг/мл, что позволяет надёжно выявлять даже минимальные отклонения от нормы. Данный показатель не только служит биохимическим маркёром активности заболевания, но также имеет важное прогностическое значение при выборе тактики ведения пациента, включая обоснование назначения анти-TNF терапии при наличии рефрактерных форм заболевания.

Наряду с воспалительными маркёрами, проводилась оценка витаминного статуса, в первую очередь уровня 25-гидроксивитамина D [25(OH)D], который является наиболее стабильной и информативной формой витамина D, циркулирующей в крови. Для этого использовался метод хемилюминесцентного анализа с применением автоматизированных платформ, обеспечивающих высокую точность определения. В соответствии с международными клиническими рекомендациями (ESPGHAN, IOIBD), уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл расценивается как выраженный дефицит, значения от 20 до 30 нг/мл - как недостаточность, а целевым считается уровень свыше 30 нг/мл, ассоциированный с оптимальной костной и иммунной функцией.

Дополнительно в рамках лабораторного обследования у всех включённых в исследование пациентов проводилось определение уровня ионизированного кальция (Ca^{2+}) - метаболически активной фракции кальция, непосредственно участвующей в регуляции нервно-мышечной возбудимости, процессов костного ремоделирования и свертывания крови. Для оценки этого показателя использовался метод потенциометрии с применением ионоселективного электрода, обеспечивающий высокую чувствительность и точность измерений в сыворотке крови. Данный метод позволяет избежать влияния уровня альбумина, типичного для оценки общего кальция, и отражает истинное физиологически доступное содержание Ca^{2+} в организме.

Одновременно проводилось количественное определение паратиреоидного гормона (паратормона, PTH) - ключевого регулятора

гомеостаза кальция и фосфора, оказывающего влияние на костную резорбцию, реабсорбцию кальция в почках и продукцию активной формы витамина D в почках (1,25(OH) \square D). Для этого применялся двухэтапный хемилюминесцентный иммуноанализ (CLIA), широко используемый в клинической практике благодаря высокой специфичности к интактной молекуле PTH. Референсные значения паратгормона, соответствующие физиологическому диапазону, составляли от 15 до 65 пг/мл. Повышение уровня PTH расценивалось как проявление вторичного гиперпаратиреоза, нередко встречающегося у пациентов с ЯК на фоне дефицита витамина D и хронического воспалительного синдрома. Напротив, сниженные значения могли свидетельствовать о гипопаратиреозе либо об истощении функционального резерва паращитовидных желёз, особенно у пациентов с длительным течением заболевания или приёмом некоторых иммуносупрессоров.

Таким образом, совместный анализ маркёров Ca² и PTH позволил получить полную картину метаболического состояния костной ткани и её регуляторных механизмов. Этот комплекс лабораторных показателей не только даёт возможность своевременно выявлять нарушения минерального обмена, но и служит прогностическим критерием для индивидуализации схемы терапии, включая необходимость назначения суплементации кальцием, витамином D и коррекции сопутствующих факторов риска.

Полученные результаты лабораторных анализов, проанализированные на этапе базовой оценки, свидетельствовали о наличии типичных нарушений у больных с язвенным колитом. Так, в обеих группах было зафиксировано снижение уровня 25(OH)D до средней величины 21 нг/мл, что соответствует состоянию недостаточности, требующему фармакологической коррекции. Умеренно повышенные значения СРБ подтверждали наличие системного воспалительного компонента, что соответствовало клинически активному течению заболевания у большинства пациентов.

Для всесторонней оценки метаболической активности костной ткани у пациентов, включённых в данное исследование, особое внимание было уделено биохимической характеристике процессов костного ремоделирования, что

является важным компонентом диагностики нарушений минерального обмена при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. В частности, были проанализированы уровни двух ключевых маркёров костного метаболизма: β -СТХ (β -CrossLaps, С-концевой телопептид коллагена I типа) и PINP (N-терминальный пропептид проколлагена I типа). При этом β -СТХ отражает скорость резорбции (разрушения) костной ткани, в то время как PINP указывает на скорость костеобразования.

Показатель β -СТХ отражает степень разрушения коллагена I типа - основного структурного белка костного матрикса. Он представляет собой фрагмент телопептида С-концевого участка молекулы коллагена, высвобождающийся в кровоток при деградации костной ткани остеокластами. Его определение в сыворотке крови осуществлялось с применением иммунохемилюминесцентного анализа, обладающего высокой чувствительностью и воспроизводимостью результатов. В соответствии с международными рекомендациями, референсное значение β -СТХ для женщин в пременопаузе не должно превышать 0,30 нг/мл, тогда как у мужчин и пожилых лиц допускается более широкий диапазон в зависимости от возраста и суточных колебаний.

Повышение уровня β -СТХ в сыворотке расценивается как надёжный маркёр усиления остеокластической активности, характерной для состояний, сопровождающихся преобладанием процессов костной резорбции над формированием. У пациентов с язвенным колитом это может быть следствием хронического воспаления, дефицита витамина D, гипокальциемии, воздействия глюкокортикоидов либо нарушений регуляции оси RANK/RANKL/OPG. Кроме того, увеличение β -СТХ наблюдается в случаях, когда отсутствуют клинические признаки остеопороза, что делает данный показатель ценным инструментом раннего выявления скрытой костной патологии, предшествующей снижению минеральной плотности по данным DXA. Таким образом, мониторинг β -СТХ в динамике позволяет не только диагностировать дисбаланс ремоделирования, но

и оценивать эффективность проводимой антирезорбтивной терапии в ходе клинического наблюдения.

Оценка уровня P1NP (N-терминальный пропептид проколлагена I типа) - важного маркера формирования новой костной ткани - проводилась в рамках исследования с использованием высокочувствительного метода хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA). Данный показатель отражает активность остеобластов, синтезирующих коллаген I типа, который составляет основу органического матрикса кости и является ключевым компонентом при построении новой костной структуры. Референсные значения P1NP для взрослого населения находятся в пределах 24–76 нг/мл, однако интерпретация зависит от возраста, пола и физиологического состояния пациента (например, постменопаузы, активного роста, наличия воспалительных заболеваний).

Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о дисбалансе между процессами костного формирования и резорбции у большинства пациентов с язвенным колитом. Так, в подавляющем числе случаев наблюдалось превышение уровня β -СТХ (более 0,30 нг/мл), указывающее на активацию процессов разрушения костной ткани, тогда как уровень P1NP оставался в пределах средне-нормативных значений (около 40 нг/мл), что может трактоваться как недостаточная компенсация резорбции за счёт остеогенеза. Такое состояние характерно для так называемой «разобщённой ремоделирующей активности», при которой процессы разрушения матрикса преобладают над его восстановлением, что в перспективе повышает риск снижения минеральной плотности и фрагильных переломов.

Следует подчеркнуть, что при исходном сравнении групп статистически значимых различий по уровням как β -СТХ, так и P1NP обнаружено не было ($p > 0,05$), что подтверждает однородность выборок и корректность их сопоставления в рамках дальнейшего анализа динамики под влиянием различных терапевтических вмешательств. Особенно важно учитывать, что маркеры костного обмена чувствительно реагируют на изменения статуса витамина D, паратгормона и воспалительной активности, и потому могут

служить надёжными суррогатными индикаторами эффективности применяемой схемы коррекции нарушений минерального обмена.

Комплексное использование двух биохимических показателей - β -СТХ и PINP - позволяет не только более точно охарактеризовать состояние костного метаболизма, но и оценивать направленность и сбалансированность ремоделирования, а также выявлять ранние отклонения, которые ещё не сопровождаются изменениями по данным рентгеновской денситометрии. Таким образом, их мониторинг представляет собой важный элемент персонализированного подхода к ведению больных воспалительными заболеваниями кишечника, особенно на фоне применения глюкокортикоидов или дефицита витамина D.

Для оценки минеральной плотности костной ткани и качества микроструктурной архитектуры у пациентов с язвенным колитом в настоящем исследовании применялась комбинированная методика, включающая денситометрический и морфометрический анализ.

Минеральная плотность костной ткани (МПК) измерялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на высокоточном сканере Hologic Horizon (США) в рентгенологическом отделении ГУ «Комплекс здоровья Истиклол». Обследование проводилось в двух клинически значимых зонах - поясничном отделе позвоночника (L1–L4) и шейке бедра, что соответствует международным стандартам диагностики остеопении и остеопороза. Для обеспечения надёжности данных ежедневно проводилась автоматическая калибровка аппарата в соответствии с регламентом производителя.

Минеральную плотность костной ткани оценивали по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) с расчётом T-score, отражающего число стандартных отклонений (SD), на которое значение МПК пациента отличается от среднего пикового значения МПК у здоровых молодых взрослых (young-adult reference). В соответствии с классификацией ВОЗ

значения T-score от -1,0 до -2,5 SD трактовали как остеопению, а T-score \leq -2,5 SD - как остеопороз.

С целью углублённой характеристики костной микроархитектуры дополнительно рассчитывался трабекулярный индекс (ТКИ, Trabecular Bone Score) на основании исходных DXA-изображений поясничного отдела с использованием программного обеспечения OsteoLab версии 4.0. Этот индекс отражает степень текстурной неоднородности и структурной целостности трабекул, косвенно характеризуя качество губчатой костной ткани.

Интерпретация ТКИ проводилась по следующим критериям: $>1,31$ - хорошее качество трабекулярной структуры; $1,23-1,31$ - пограничное состояние; $<1,23$ - выраженное снижение качества, ассоциированное с повышенным риском остеопоротических переломов, в том числе при нормальной МПК.

Таким образом, совмещение количественной (T-score) и качественной (ТКИ) оценки костной ткани позволяло выявить не только выраженные, но и ранние изменения костного метаболизма у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника, включая скрытые формы структурной дестабилизации при ещё нормальных показателях минеральной плотности.

Дополнительно выполненная оценка трабекулярной архитектуры с помощью ТКИ (Trabecular Bone Score) показала, что у приблизительно 30% пациентов уже на момент включения в исследование отмечается пониженное качество трабекулярной структуры (ТКИ $<1,23$). Это свидетельствует о наличии выраженных нарушений микроархитектоники кости, которые могут оставаться незамеченными при стандартной DXA-оценке минеральной плотности.

При этом в исходных значениях как T-score, так и ТКИ не зафиксировано статистически значимых различий между группами, что подтверждает сопоставимость начального состояния костной ткани. Такая однородность исходных показателей обеспечивает методологическую корректность при последующей оценке эффективности проводимых лечебных мероприятий,

направленных на улучшение минеральной плотности и восстановления микроархитектурной целостности костной ткани.

Оценка нутритивного статуса и выявление признаков саркопении у пациентов с язвенным колитом проводились с использованием современных, научно обоснованных и валидированных методик, рекомендованных международными профессиональными ассоциациями, включая ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism). Это позволяло получить объективное представление о распространённости нутритивных нарушений и связанных с ними рисках, что особенно важно при хронических воспалительных заболеваниях кишечника, сопровождающихся катаболическими процессами и нарушением всасывания.

В качестве основного скринингового инструмента использовалась Subjective Global Assessment (SGA) - субъективная глобальная оценка, зарекомендовавшая себя как надёжный и широко применяемый метод в клинической практике. Методика SGA включает всестороннюю оценку как анамнестических данных (потеря массы тела за последние 6 месяцев, снижение аппетита, изменения в режиме и объёме приёма пищи, наличие желудочно-кишечных симптомов), так и объективных параметров, таких как визуальная и пальпаторная оценка подкожно-жировой клетчатки, мышечной массы, выраженности отёков, асцита и других признаков нутритивной недостаточности.

Согласно полученным данным, доля пациентов с умеренным риском нутритивного дефицита по шкале SGA составила 32% в основной группе и 34% в контрольной. Эти показатели не демонстрировали статистически значимых различий между группами ($p=0,78$), что свидетельствует о сопоставимом исходном нутритивном статусе участников исследования и обеспечивает корректность последующего анализа эффективности назначенной терапии (таблица 2.2). Кроме того, такие данные подтверждают высокую распространённость латентных нарушений питания у данной категории больных и подчёркивают необходимость их активного выявления и своевременной коррекции.

Таблица 2.2. – Исходные показатели оценки состояния питания и мышечной массы

Показатель	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=50)	p
Риск умеренного дефицита питания по шкале SGA, %	32	34	0,78
Саркопения, %	15	14	0,90

Примечание: сравнение групп с использованием критерия χ^2

Диагностика саркопении в настоящем исследовании проводилась в соответствии с критериями EWGSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People, 2019). Согласно данной концепции, саркопения рассматривается как прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетной мускулатуры, сопровождающееся снижением мышечной силы, массы и функциональности. EWGSOP2 подчёркивает важность ранней диагностики, особенно у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, в том числе с язвенным колитом, где катаболизм, малабсорбция и недостаточное питание являются предрасполагающими факторами.

В соответствии с рекомендациями, диагноз саркопении устанавливался при наличии двух обязательных критериев:

1. Низкая физическая работоспособность, оцениваемая с помощью теста на скорость обычной ходьбы. Значение менее 0,8 м/с расценивалось как патологическое и указывало на снижение функциональной активности.

2. Уменьшение мышечной массы, определяемое методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Расчёт проводился с учётом индекса скелетной мышечной массы (ASM, Appendicular Skeletal Muscle mass), нормированного по росту, с последующим сравнением с эталонными значениями, принятыми в популяционных исследованиях.

Результаты оценки показали, что саркопения была диагностирована у 15% пациентов основной группы и у 14% пациентов контрольной группы. Эти различия не достигли статистической значимости ($p=0,90$), что свидетельствует о сопоставимом исходном уровне мышечной массы и функционального статуса

между группами. Учитывая высокую частоту встречаемости саркопении в данной популяции, её своевременное выявление может играть важную роль в комплексной тактике лечения и профилактики неблагоприятных исходов, включая снижение минеральной плотности костной ткани и повышение риска падений и переломов.

Оценка качества жизни пациентов с язвенным колитом представляла собой важный компонент исследования, учитывая значительное влияние данного заболевания на общее физическое, эмоциональное и социальное функционирование. Для получения объективных данных применялись две широко используемые и валидированные анкеты - SF-36 (Short Form-36 Health Survey) и IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). Эти инструменты позволяют всесторонне оценить, как общее состояние здоровья, так и специфические проявления, характерные для воспалительных заболеваний кишечника.

Шкала SF-36 представляет собой универсальный опросник, включающий 36 вопросов, сгруппированных по восьми доменам: физическое функционирование (PF), ролевое физическое функционирование (RP), болевой синдром (BP), общее здоровье (GH), жизненная энергия (VT), социальное функционирование (SF), ролевое эмоциональное функционирование (RE) и психическое здоровье (MH). Каждый домен оценивается по шкале от 0 до 100, где более высокие баллы отражают лучшее качество жизни. В рамках клинических исследований порог клинически значимого изменения (MCID) принят на уровне 5 баллов, что позволяет интерпретировать даже небольшие колебания как имеющие значение для пациента.

Анкета IBDQ, в отличие от SF-36, разработана специально для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и содержит 32 вопроса, разбитых на четыре ключевых домена: желудочно-кишечные симптомы, эмоциональное состояние, системные проявления (например, слабость, утомляемость) и социальное функционирование. Итоговый балл по IBDQ варьирует от минимального - 32 до максимального - 224, при этом чем выше показатель, тем

лучше оценивается качество жизни пациента. Клинически значимое изменение (MCID) составляет около 16 баллов.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программной среды R версии 4.3. Все количественные переменные предварительно тестировались на соответствие нормальному закону распределения с применением критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели представляли, как $M \pm SD$ при приближённо нормальном распределении и как $Me [Q1–Q3]$ при отклонении от нормальности; качественные - как $n (\%)$.

Сравнение двух независимых групп на исходном этапе проводили с использованием t-критерия Стьюдента либо U-критерия Манна–Уитни (в зависимости от распределения), для категориальных переменных - χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера.

Динамику показателей во времени (V0–V3) анализировали с учётом повторных измерений: при выполнении параметрических предпосылок применяли RM-ANOVA, при их нарушении - критерий Фридмана; для парных сравнений использовали парный t-тест либо критерий Уилкоксона. Для межгруппового сравнения изменений использовали анализ разностей (Δ) с расчётом средней разницы изменений (межгрупповой эффект) и 95% ДИ.

Корреляционные связи оценивали коэффициентом Спирмена (ρ). Для выявления независимых предикторов изменения T-score (L1–L4) строили множественную линейную регрессию с предварительной проверкой мультиколлинеарности (VIF), нормальности распределения остатков и гомоскедастичности; результаты представляли, как β -коэффициенты, стандартные ошибки, 95% ДИ и p-значения.

Анализ изменений категорий МПК (норма/остеопения/остеопороз) выполняли на парных данных: при бинаризации исхода применяли тест Мак-Немара; при анализе трёх категорий - тест маргинальной однородности (Стьюарта–Маквелла/Боикера) с представлением таблиц переходов. Для контроля ошибки множественных сравнений применяли поправку Холма–

Бонферрони. Уровень статистической значимости принимали равным $p < 0,05$ (двусторонние критерии).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА И СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

3.1. Результаты исследования активности язвенного колита

В рамках проведённого исследования характер распространения воспаления по толстой кишке регистрировался при первичном обследовании с использованием эндоскопических данных, полученных в момент включения пациентов. Проведённый анализ показал, что среднее значение интегрального индекса Майо в основной и контрольной группах находилось примерно на уровне 6 баллов. Такой показатель соответствует умеренной активности язвенного колита. При подобной степени тяжести у пациентов, как правило, уже присутствуют клинически значимые проявления заболевания. Речь идёт об учащении стула, ректальном кровотечении, выраженных воспалительных изменениях по данным эндоскопии и ухудшении общего состояния. Подобная клиническая картина требует своевременного начала лечения и дальнейшего динамического наблюдения.

Оценка распространённости воспалительного процесса показала, что структура локализационных форм в сравниваемых группах была сходной. Распределение дистального, левостороннего, субтотального и тотального колита статистически значимых различий не продемонстрировало.

Статистическая проверка с использованием критерия χ^2 ($\chi^2=0,04$; $p=0,84$) подтвердила, что доля пациентов с субтотальным и тотальным воспалением в обеих группах была сопоставимой (таблица 3.1).

Таблица 3.1. – Исходные показатели оценки активности язвенного колита

Показатель	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=50)	p
Индекс Майо, Me (Q1–Q3)	6,1 (5,3–6,9)	6,0 (5,1–6,9)	0,62
Субтотальное поражение, n (%)	29 (48,3%)	23 (46,0%)	0,84*

Примечание – p-статистическая значимость различия показателей между группами (U-критерий Манна-Уитни, *критерий χ^2)

Следовательно, сравниваемые группы были сопоставимы по исходной тяжести ЯК и характеру морфологических изменений кишечника, что создаёт необходимую основу для корректного анализа клинических и инструментальных результатов терапии, направленной как на контроль воспалительного процесса, так и на коррекцию связанных с ним нарушений костного метаболизма.

Результаты исследования исходных показателей воспалительной активности и состояния фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с язвенным колитом приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. – Исходные показатели оценки воспалительной активности и состояния фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с язвенным колитом

Показатель	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=50)	p
СРБ, мг/л (M±SD)	13,6±6,2	14,1±6,8	0,68
TNF-α, пг/мл (M±SD)	26,1±7,5	25,8±7,9	0,81
25(OH)D, нг/мл (M±SD)	21,4±5,3	20,9±5,7	0,54
Ca ²⁺ , ммоль/л (M±SD)	1,96±0,12	1,95±0,11	0,63
PTH, пг/мл (M±SD)	56,3±14,1	57,2±13,4	0,71

Примечание: сравнение групп с использованием t-теста (нормальное распределение)

По всем изученным показателям статистически значимых различий между группами не выявлено (во всех случаях $p > 0,05$), что указывает на сопоставимость групп по исходной воспалительной активности (СРБ, TNF-α) и параметрам фосфорно-кальциевого обмена (25(OH)D, Ca, PTH) на момент включения.

3.2. Связь тяжести язвенного колита, нарушений кальций-фосфорного обмена и изменений костной ткани

Для более полного ответа на вторую задачу исследования был проведён дополнительный интегральный анализ, направленный на оценку связи тяжести язвенного колита с параметрами кальций-фосфорного обмена и показателями костной ткани. В качестве клинических маркёров тяжести использовали индекс активности Mayo и наличие субтотального поражения толстой кишки. Учитывая, что распределение большинства переменных отличалось от нормального, для

межгрупповых сопоставлений использовали критерий Манна–Уитни, а для оценки взаимосвязей - коэффициент корреляции Спирмена.

При стратификации пациентов по индексу Mayo установлено, что более тяжёлое течение заболевания ($Mayo \geq 6$) ассоциировано с менее благоприятным состоянием кальций-фосфорного обмена и костной ткани. У таких пациентов медиана 25(ОН)D была ниже и составила 19,50 [17,98–21,63] нг/мл против 21,85 [19,47–24,25] нг/мл при $Mayo < 6$ ($p=0,001$) (таблица 3.3). Одновременно отмечалось снижение ионизированного кальция - 1,94 [1,91–1,97] против 1,97 [1,93–2,00] ммоль/л ($p=0,026$) и фосфора - 1,03 [0,99–1,09] против 1,10 [1,02–1,17] ммоль/л ($p=0,008$), тогда как уровень PTH, напротив, был выше - 60,45 [54,50–64,85] против 53,65 [48,97–60,02] пг/мл ($p=0,006$).

Таблица 3.3. - Показатели кальций-фосфорного обмена и костной ткани в зависимости от клинической тяжести ЯК

Показатель	Mayo<6, Me [Q1–Q3]	Mayo≥6, Me [Q1–Q3]	p
25(ОН)D, нг/мл	21,85 [19,47–24,25]	19,50 [17,98–21,63]	0,001
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,97 [1,93–2,00]	1,94 [1,91–1,97]	0,026
Фосфор, ммоль/л	1,10 [1,02–1,17]	1,03 [0,99–1,09]	0,008
PTH, пг/мл	53,65 [48,97–60,02]	60,45 [54,50–64,85]	0,006
T-score L1–L4, SD	-1,26 [-1,58; -0,74]	-1,58 [-1,84; -1,38]	<0,001
T-score шейки бедра, SD	-1,02 [-1,35; -0,73]	-1,34 [-1,64; -1,11]	<0,001
ТКИ	1,29 [1,26–1,31]	1,26 [1,23–1,29]	0,001

Примечание: сравнение групп с использованием U-критерия Манна-Уитни

Наряду с метаболическими сдвигами, при $Mayo \geq 6$ выявлялись более выраженные изменения костной ткани: T-score поясничного отдела был ниже (-1,58 [-1,84; -1,38] против -1,26 [-1,58; -0,74] SD; $p<0,001$), T-score шейки бедра также снижался (-1,34 [-1,64; -1,11] против -1,02 [-1,35; -0,73] SD; $p<0,001$), а показатель ТКИ был меньше (1,26 [1,23–1,29] против 1,29 [1,26–1,31]; $p=0,001$).

Сходная направленность взаимосвязей была выявлена и при оценке протяжённости поражения кишечника. У пациентов с субтотальным поражением отмечались более высокие значения индекса Mayo по сравнению с больными без субтотального распространения процесса - 6,80 [6,38-7,20] против 5,25 [4,90-5,60], $p<0,001$. Одновременно у них регистрировались более низкие уровни 25(ОН)D, Ca²⁺ и фосфора; для всех указанных сравнений различия были

статистически значимыми, $p < 0,05$. В этой же подгруппе выявлялись меньшие значения T-score поясничного отдела позвоночника и ТКИ, что позволяет рассматривать большую протяжённость воспалительного процесса как дополнительный фактор неблагоприятного прогноза в отношении состояния костной ткани (таблица 3.4).

Таблица 3.4. - Показатели в зависимости от протяжённости поражения толстой кишки

Показатель	Без субтотального поражения, Ме [Q1–Q3]	Субтотальное поражение, Ме [Q1–Q3]	p
Индекс Мауо	5,25 [4,90–5,60]	6,80 [6,38–7,20]	<0,001
25(ОН)D, нг/мл	21,70 [19,25–24,10]	19,45 [17,98–21,63]	0,001
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,96 [1,93–2,00]	1,94 [1,91–1,97]	0,016
Фосфор, ммоль/л	1,10 [1,02–1,15]	1,03 [0,99–1,08]	0,007
PTH, пг/мл	54,45 [49,53–60,10]	60,75 [54,50–64,85]	0,010
T-score L1–L4, SD	-1,26 [-1,61; -0,77]	-1,58 [-1,84; -1,40]	<0,001
ТКИ	1,28 [1,26–1,31]	1,26 [1,23–1,29]	0,003

Примечание: сравнение групп с использованием U-критерия Манна-Уитни

Корреляционный анализ показал, что тяжесть ЯК достоверно связана с рядом изученных показателей. По мере увеличения индекса Мауо отмечалось снижение уровня 25(ОН)D ($\rho = -0,323$; $p = 0,001$), ионизированного кальция ($\rho = -0,236$; $p = 0,013$) и фосфора ($\rho = -0,283$; $p = 0,003$). Одновременно ухудшались и параметры, отражающие состояние костной ткани. Более высокий индекс Мауо сочетался с более низкими значениями T-score поясничного отдела позвоночника ($\rho = -0,447$; $p < 0,001$), T-score шейки бедренной кости ($\rho = -0,434$; $p < 0,001$) и ТКИ ($\rho = -0,379$; $p < 0,001$). В отличие от этих показателей, для паратгормона выявлена прямая связь с тяжестью заболевания. С ростом индекса Мауо уровень PTH также увеличивался ($\rho = 0,323$; $p = 0,001$) (таблица 3.5).

Таблица 3.5. - Корреляции между индексом Мауо и показателями минерального обмена/костной ткани

Показатель	ρ Spearman	p
25(ОН)D	-0,323	0,001
Ca ²⁺	-0,236	0,013
Фосфор	-0,283	0,003
PTH	0,323	0,001
T-score L1–L4	-0,447	<0,001
T-score шейки бедра	-0,434	<0,001
ТКИ	-0,379	<0,001

Дополнительный комбинированный анализ показал, что при значении $Mauro \geq 6$ в сочетании с выраженным дефицитом витамина D, то есть при уровне $25(OH)D \leq 20$ нг/мл, вероятность выраженного снижения минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника заметно возрастала. Речь шла о состоянии, при котором T-score составлял $\leq -1,4$ SD. В такой ситуации шансы выявления этих изменений увеличивались в 4,73 раза; 95% ДИ 1,75-12,79; $p=0,001$. Иначе говоря, сочетание высокой активности ЯК и глубокого дефицита витамина D было тесно связано с более выраженным поражением костной ткани.

Высокую прогностическую ценность демонстрирует многофакторная логистическая модель, интегрировавшая индекс Mauro, концентрацию $25(OH)D$, ионизированный кальций (Ca^{2+}), фосфор и TNF- α . Площадь под ROC-кривой ($AUC=0,898$) свидетельствует о значительной точности выявления остеопороза. Тяжесть язвенного колита, дисрегуляция кальций-фосфорного гомеостаза и деградация костной ткани образуют взаимосвязанные звенья единого патогенетического каскада, а не изолированные патологические феномены.

Графическая визуализация основных ассоциаций (рисунок 3.1) отражает взаимодействие между активностью язвенного колита, кальций-фосфорными нарушениями и костными изменениями.

Значимые взаимосвязи подтверждены корреляционным анализом. Обратная зависимость установлена между индексом Mauro и T-score поясничного отдела позвоночника ($\rho=-0,45$; $p<0,001$). Прямая ассоциация функционирует между концентрацией $25(OH)D$ и T-score поясничного отдела ($\rho=0,34$; $p<0,001$). Уровень ПТГ обратно коррелировал с T-score шейки бедренной кости ($\rho=-0,22$; $p=0,022$) (рисунок 3.2). Нарастание активности язвенного колита превалирующе детерминирует редукцию T-score, отражающую прогрессирующее ухудшение костного статуса.

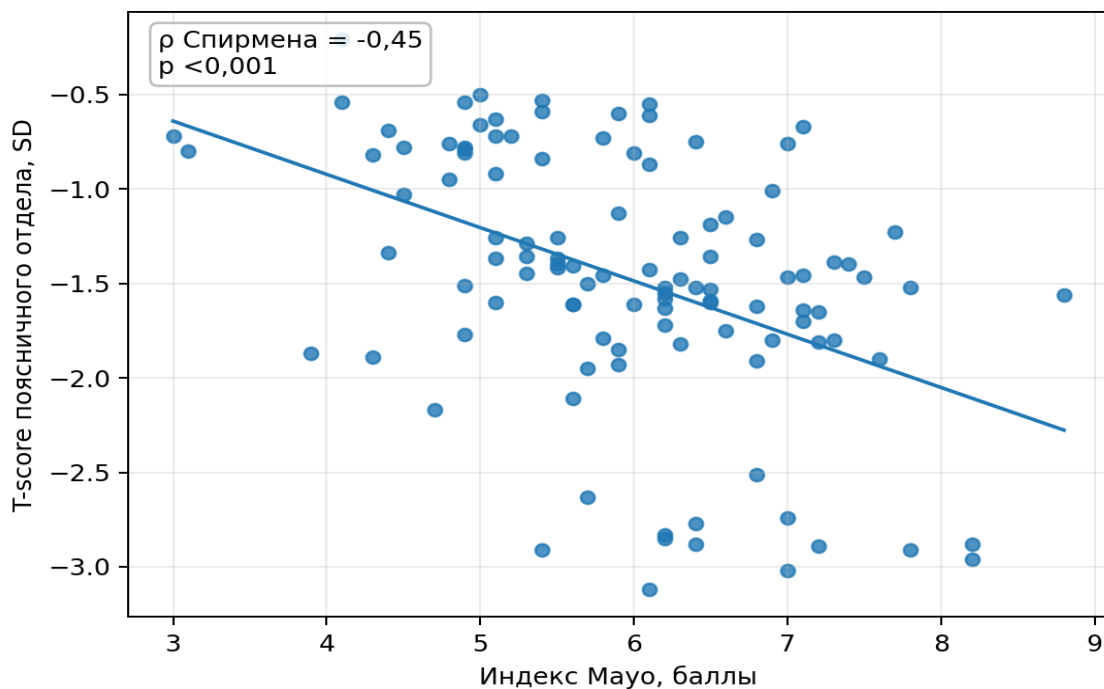


Рисунок 3.1. - Связь между индексом Маю и T-score поясничного отдела позвоночника

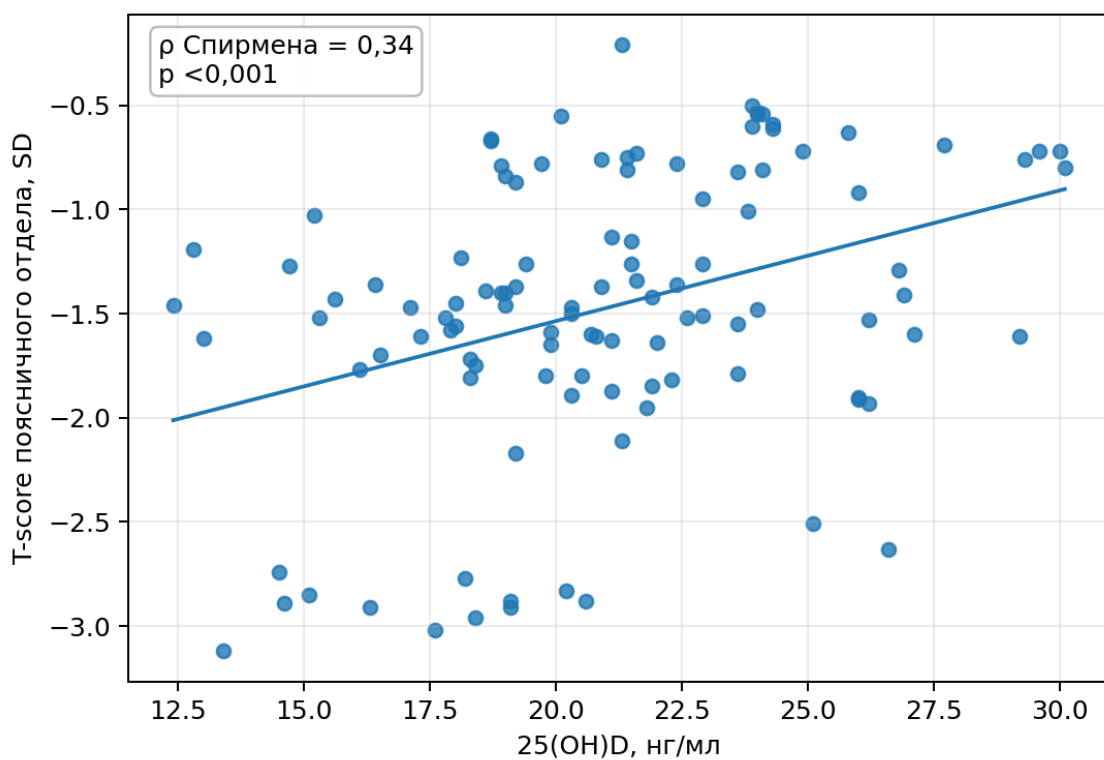


Рисунок 3.2. - Связь между уровнем 25(OH)D и T-score поясничного отдела позвоночника

Более высокая концентрация витамина D сочеталась с более благоприятными денситометрическими показателями. У пациентов с индексом Маю ≥ 6 уровень витамина D был ниже, что согласуется с общей

направленностью изменений, выявленных при расширенном табличном анализе (рисунок 3.3).

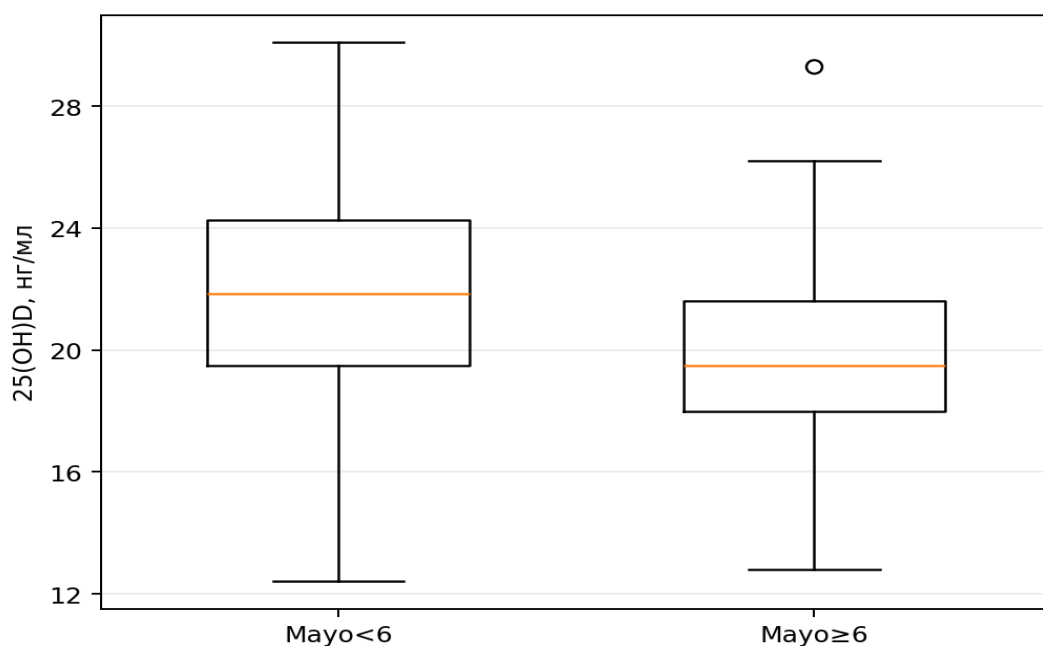


Рисунок 3.3. - Сравнение уровня 25(OH)D у пациентов с менее и более выраженной активностью заболевания

У больных с индексом Mayo ≥ 6 уровень витамина D ниже, что соответствует основной тенденции таблиц усиленного анализа (рисунок 3.4).

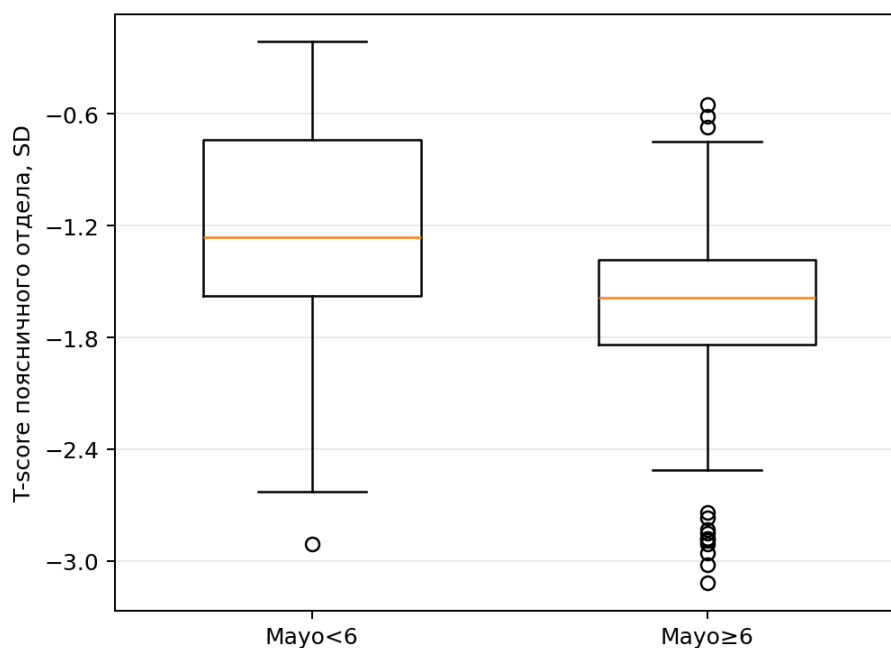


Рисунок 3.4. - Сравнение T-score поясничного отдела у пациентов с Mayo < 6 и Mayo ≥ 6

При более тяжёлом течении заболевания T-score поясничного отдела ниже, что отражает более выраженное снижение минеральной плотности костной ткани.

В совокупности представленные графики усиливают вывод о том, что утяжеление язвенного колита сопряжено с ухудшением показателей кальций-фосфорного обмена и более выраженными изменениями костной ткани.

3.3. Результаты оценки состояния костной ткани у больных с язвенным колитом до начала терапии

На этапе исходного визита (V0) у всех пациентов основной и контрольной групп была выполнена комплексная оценка состояния костной ткани с применением современных диагностических методов. Обязательным компонентом обследования являлась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, в ходе которой определяли МПК с последующим расчётом T-score в двух клинически значимых анатомических зонах: поясничном отделе позвоночника (L1-L4) и шейке бедренной кости.

В таблице 3.6 представлены исходные показатели маркёров костного обмена β -СТХ и P1NP у пациентов основной (n=60) и контрольной (n=50) групп. Статистически значимых различий между группами по уровню β -СТХ - $0,46 \pm 0,18$ и $0,48 \pm 0,19$ нг/мл соответственно, $p=0,590$, а также по уровню P1NP - $41,4 \pm 15,0$ и $42,3 \pm 14,1$ нг/мл соответственно, $p=0,770$, выявлено не было. Это указывает на исходную сопоставимость групп по изученным показателям костного обмена (таблица 3.6).

Таблица 3.6. – Исходные показатели маркёров костного обмена

Показатель	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=50)	p
β -СТХ, нг/мл (M \pm SD)	0,46 \pm 0,18	0,48 \pm 0,19	0,59
P1NP, нг/мл (M \pm SD)	41,4 \pm 15,0	42,3 \pm 14,1	0,77

Примечание: сравнение групп с использованием U-теста Манна-Уитни

Дополнительно выполняли морфометрическую оценку качества трабекулярной структуры позвонков с использованием программного анализа

ТКИ (Trabecular Bone Score), позволяющего судить о состоянии пространственной архитектоники губчатого костного вещества.

Согласно полученным результатам, средние значения T-score во всех исследуемых группах находились в пределах от $-1,0$ до $-2,5$ SD, что соответствует критериям остеопении согласно классификации ВОЗ. Это указывает на наличие снижения минеральной плотности кости, потенциально ассоциированного с повышенным риском дальнейшего прогрессирования нарушений костного метаболизма, особенно в условиях хронического воспалительного заболевания кишечника.

Так, в основной группе средний показатель T-score поясничного отдела позвоночника составил $-1,41 \pm 0,59$, тогда как в контрольной группе он был $-1,46 \pm 0,63$. Различия между группами не достигли статистической значимости ($p=0,68$), что свидетельствует о сопоставимом состоянии минеральной плотности в зоне L1–L4 на исходном этапе (таблица 3.7).

Таблица 3.7. - Показатели DXA при первичном обследовании (V0)

Показатель DXA	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=50)	p-значение*
T-score поясничного отдела, SD	$-1,41 \pm 0,59$	$-1,46 \pm 0,63$	0,68
T-score шейки бедренной кости, SD	$-1,18 \pm 0,55$	$-1,21 \pm 0,57$	0,74
Минеральная плотность L1–L4, g/cm ²	$0,956 \pm 0,117$	$0,949 \pm 0,123$	0,79
Минеральная плотность бедра, g/cm ²	$0,822 \pm 0,094$	$0,817 \pm 0,098$	0,77
ТКИ поясничного отдела	$1,267 \pm 0,096$	$1,259 \pm 0,092$	0,56

Примечание: p – статистическая значимость различия (по U-критерию Манна-Уитни)

На этапе исходного визита (V0) ни по одному из сканируемых показателей статистически значимых отклонений между группами зафиксировано не было ($p > 0,05$). Исходная эквивалентность костного статуса обуславливает корректность использования данного базиса как референтного стандарта для последующей объективной верификации эффективности проводимых терапевтических вмешательств.

Статистически значимой дифференциации параметров шейки бедренной кости между основной ($-1,18 \pm 0,55$) и контрольной ($-1,21 \pm 0,57$) когортами зафиксировано не было ($p=0,74$). На доинтервенционном этапе доминирующим фенотипом являлось умеренное снижение костной массы, идентифицируемое по критериям остеопенического синдрома. У лиц с язвенным колитом подобная патология костной ткани детерминирует её высокую превалентность.

В качестве ключевого интегрального маркера скелетного статуса использована минеральная плотность костной ткани, количественно верифицированная методом DXA. Межгрупповые различия МПК в поясничном сегменте (L1–L4) и проксимальном отделе бедренной кости не достигли уровня статистической значимости, обуславливая исходную эквивалентность когорт.

Среднее значение МПК на уровне L1–L4 составило $0,956 \pm 0,117$ г/см² в основной выборке и $0,949 \pm 0,123$ г/см² в контроле ($p=0,79$). Для шейки бедра показатели распределились как $0,822 \pm 0,094$ г/см² и $0,817 \pm 0,098$ г/см² соответственно ($p=0,77$). Сходство этих величин исключает системные диспропорции между группами до начала терапевтического вмешательства.

Микроархитектурный анализ осуществлён через ТКИ (Trabecular Bone Score), вычисленный на базе DXA-изображений поясничного отдела позвоночника. Данный показатель характеризует состояние трабекулярной микроархитектоники и рассматривается как важный дополнительный критерий оценки риска переломов, особенно у пациентов с ВЗК, у которых выраженность структурных нарушений кости не всегда полностью соответствует степени снижения МПК.

В основной группе среднее значение ТКИ составило $1,267 \pm 0,096$, в контрольной - $1,259 \pm 0,092$; статистически значимых различий между группами не выявлено, $p=0,56$. Оба полученных значения соответствовали пограничному диапазону 1,23-1,31, что указывает на наличие начальных изменений трабекулярной микроархитектоники. Хотя эти изменения ещё не достигают уровня выраженного структурного дефицита, они уже имеют клиническое значение и требуют дальнейшего динамического наблюдения.

Следовательно, результаты оценки МПК и ТКИ свидетельствуют о том, что на момент включения в исследование пациенты обеих групп были сопоставимы как по минеральной плотности, так и по качественным характеристикам костной ткани; статистически значимые межгрупповые различия отсутствовали, $p > 0,05$.

Для оценки клинической значимости нарушений минеральной плотности костной ткани (МПК) у пациентов с язвенным колитом была проведена стратификация полученных денситометрических данных в соответствии с классификацией ВОЗ. Согласно принятым диагностическим критериям, распределение пациентов по категориям T-score проводилось следующим образом:

- Нормальная минеральная плотность: T-score $\geq -1,0$ SD
- Остеопения: T-score от $-1,0$ до $-2,5$ SD
- Остеопороз: T-score $\leq -2,5$ SD

Результаты анализа представлены в таблице 3.5 и демонстрируют чёткую тенденцию к высокой распространённости остеопении среди обследованных. Так, в обеих группах наибольшую долю составили пациенты с остеопенией - 58,3% в основной и 58,0% в контрольной группе.

Таблица 3.8. - Частота категорий МПК (L1–L4)

Состояние минеральной плотности костной ткани	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=50)	p
Норма (≥ -1 SD)	18 (30,0%)	14 (28,0%)	$\chi^2=0,155$ $p=0,926$
Остеопения (-1 до $-2,5$ SD)	35 (58,3%)	29 (58,0%)	
Остеопороз ($\leq -2,5$ SD)	7 (11,7%)	7 (14,0%)	

Примечание: p – уровень статистической значимости

Остеопороз по денситометрическим критериям диагностировали у 11,7% пациентов основной группы и у 14,0% больных контрольной группы. Эти показатели указывают на то, что у заметной части обследованных уже сформировались выраженные нарушения костного метаболизма. Такая ситуация требует своевременного включения пациентов в программы коррекции остеодефицита.

Нормальные значения T-score, то есть $\geq -1,0$ SD, встречались значительно реже. В основной группе их зарегистрировали у 30,0% больных, в контрольной - у 28,0%. Иначе говоря, полноценное состояние костной ткани сохранялось менее чем у трети обследованных пациентов. Это дополнительно подтверждает необходимость регулярного денситометрического контроля у больных ВЗК.

Проведённый статистический анализ не выявил различий в распределении категорий МПК между группами ($\chi^2=0,155$; $p=0,926$). Это указывает на их исходную сопоставимость по состоянию костной ткани. При таком распределении становится возможным корректно оценивать последующие различия, связанные уже с проводимыми терапевтическими вмешательствами.

Следовательно, уже на момент первичного обследования более чем у двух третей пациентов были выявлены отклонения в сторону снижения минеральной плотности костной ткани. Полученные данные обосновывают необходимость включения таких больных в индивидуализированные программы наблюдения и лечения, направленные на предупреждение дальнейшего прогрессирования остеопороза и снижение риска костных осложнений.

Для выявления возможных патогенетических связей между состоянием костной ткани и биохимическими показателями у пациентов с ЯК был выполнен корреляционный анализ, включавший как лабораторные маркёры воспалительной активности, так и показатели метаболизма витамина D и фосфорно-кальциевого обмена. В качестве основного показателя, характеризующего состояние костной ткани, использовали T-score поясничного отдела позвоночника (L1-L4), определённый методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Поскольку предварительная оценка распределения данных с использованием критерия Шапиро-Уилка показала их отклонение от нормального закона, для расчёта коэффициентов корреляции был выбран непараметрический метод Спирмена, наиболее корректный в условиях ненормального распределения показателей (таблица 3.9).

Таблица 3.9. – Результаты регрессионного анализа

Параметр	β (SE)	95% ДИ	p
25(OH)D	0,024 (0,007)	0,010 ... 0,038	0,001
Ca ²⁺	0,87 (0,42)	0,02 ... 1,72	0,045
TNF- α	-0,019 (0,006)	-0,031 ... -0,006	0,004
Возраст	-0,006 (0,004)	-0,014 ... 0,002	0,14
Пол (жен.)	-0,11 (0,08)	-0,27 ... 0,05	0,18
R ² (adj)	0,41		

Примечание: β - уровень влияния переменной на T-score при изменении показателя на единицу, SE - стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал, p – уровень статистической значимости

Проведённый анализ показал, что наиболее тесная положительная связь наблюдалась между значением T-score и уровнем 25(OH)D, который использовали как основной биохимический показатель витаминного статуса. Статистически значимая ассоциация верифицирована между концентрацией 25(OH)D и денситометрическими показателями поясничного отдела позвоночника ($\rho=0,41$; $p<0,001$). Множественная регрессия уточнила данную зависимость: инкремент 25(OH)D на 10 нг/мл обуславливает прирост T-score на 0,24 SD (95% ДИ: 0,14–0,34). Адекватный витаминный статус функционирует как ключевой модифицируемый фактор, превалирующе детерминирующий костные нарушения при ВЗК.

Прямая корреляционная связь зафиксирована между T-score и уровнем ионизированного кальция сыворотки ($\rho=0,28$; $p<0,05$).

Воспалительные маркёры формируют противоположный вектор воздействия на костный обмен. Хронический воспалительный процесс модулирует деградацию костной ткани, что находит количественное подтверждение в обратной корреляции воспалительных индексов с T-score. Максимальная амплитуда отрицательной ассоциации выявлена для TNF- α - ведущего медиатора воспалительного каскада при язвенном колите ($\rho=-0,37$; $p<0,001$).

Похожая направленность выявлена и для СРБ, хотя выраженность этой связи была меньше. Для данного показателя коэффициент корреляции составил

$\rho = -0,22$ при $p < 0,05$. Следовательно, по мере нарастания воспалительной активности значения T-score снижались.

В целом результаты корреляционного анализа показывают, что более высокие уровни витамина D и кальция сочетались с лучшими показателями костной плотности. Напротив, усиление воспалительного процесса сопровождалось ухудшением этих параметров.

Среди изученных маркёров костного обмена наибольшую патогенетическую значимость продемонстрировал β -СТХ, отражающий выраженность костной резорбции. Корреляционный анализ показал, что его уровень обратно связан с минеральной плотностью костной ткани поясничного отдела позвоночника. Коэффициент Спирмена составил $\rho = -0,34$ при $p = 0,001$. Это означает, что усиление резорбтивных процессов сопровождалось снижением значений T-score и уменьшением минеральной плотности костной ткани.

Иная картина была получена для P1NP, который рассматривается как один из основных биохимических маркёров костеобразования. Статистически значимой связи между его уровнем и T-score выявлено не было ($\rho = 0,11$; $p = 0,25$). Подобный результат может указывать на недостаточную активацию остеобластического звена ремоделирования в условиях преобладания костной резорбции. Иначе говоря, у пациентов сохранялся дисбаланс между разрушением и формированием костной ткани, что типично для хронического воспалительного процесса, в том числе при ЯК.

Полученные данные позволяют заключить, что минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника у больных ЯК формируется под влиянием нескольких взаимосвязанных биологических факторов. Наибольшее значение среди них имели уровень 25(OH)D, выраженность системного воспаления, отражённая показателями TNF- α и СРБ, а также активность костной резорбции, оцениваемая по β -СТХ. Следовательно, дефицит витамина D, усиление провоспалительной активности и преобладание резорбтивных процессов можно рассматривать как ведущие механизмы нарушений костного метаболизма. Это патогенетически обосновывает включение в терапевтическую

программу средств, направленных на коррекцию витамин-D-недостаточности и подавление воспалительного ответа, с целью стабилизации состояния костной ткани.

Оценку качества костной ткани дополняет анализ трабекулярной микроархитектуры позвоночника через ТКИ (Trabecular Bone Score) - числовой показатель, вычисляемый на базе DXA-изображений. В отличие от T-score, данный индекс рефлектирует гетерогенность и пространственную организацию костного матрикса, верифицируя структурную прочность независимо от степени минерализации.

У 29% обследованных лиц обеих когорт ТКИ оказался ниже порогового значения 1,23. Подобная редукция свидетельствует о деградации трабекулярного компартмента и грубом нарушении его пространственной организации. Риск низкоэнергетических переломов при этом превалирует - даже при отсутствии денситометрических критериев остеопороза. Изолированное использование DXA-сканирования оказывается недостаточным для полноценной стратификации переломного риска у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Наибольший клинический интерес вызывала подгруппа пациентов, у которых одновременно определялись снижение минеральной плотности костной ткани до $T\text{-score} \leq -1,5\text{ SD}$ и нарушение трабекулярной микроархитектоники при $\text{TKI} < 1,23$. Такое сочетание выявили у 21% всех больных, включённых в исследование. Эти пациенты, по сути, формировали группу повышенного риска остеопоротических переломов.

При оценке 10-летней вероятности переломов по шкале FRAX среднее значение показателя FRAX-major в данной подгруппе составило 5,8%. Этот уровень уже близок к тем порогам, при которых международные клинические рекомендации допускают обсуждение вопроса о назначении специфической антиостеопоротической терапии.

Включение ТКИ в диагностическую схему даёт возможность точнее определять риск переломов у больных ЯК. Дополнительная оценка

трабекулярной структуры кости делает клиническую стратификацию более содержательной и помогает раньше выявлять пациентов, которым требуется своевременное начало патогенетически направленной терапии для сохранения прочности костной ткани и предупреждения остеопоротических переломов.

Анализ также показал, что уже на исходном этапе наблюдения у пациентов с язвенным колитом снижение МПК сопровождалось ухудшением субъективной оценки качества жизни. Данный вывод подтверждается результатами анкетирования по валидированным шкалам SF-36 и IBDQ, проведенного до начала терапии. В таблице 3.7 приведены интегральные баллы по указанным шкалам в зависимости от диагностических категорий минеральной плотности (норма, остеопения, остеопороз), рассчитанные по объединённой выборке обеих исследуемых групп.

Таблица 3.10. – Оценка качества жизни пациентов по шкалам SF-36 и IBDQ в зависимости от категории МПК (обе группы)

Категория МПК	Шкала, Ме [Q1–Q3]	
	SF-36, баллы	IBDQ, баллы
Норма (n=32)	63,1 [58,1–68,1]	174 [161,2–186,8]
Остеопения (n=64)	58,2 [52,6–63,8]	158 [143,2–172,8]
Остеопороз (n=14)	53,7 [47,7–59,7]	142 [125,8–158,2]

Примечание: Ме – медиана, Q1–Q3 - интерквартильный размах

Так, медианный показатель SF-36 в группе пациентов с нормальной МПК составил 63,1 [58,1–68,1] балла, тогда как при остеопении он снижался до 58,2 [52,6–63,8], а при остеопорозе - до 53,7 [47,7–59,7] баллов. Аналогичную зависимость продемонстрировала и специфическая для воспалительных заболеваний кишечника шкала IBDQ: при нормальной МПК медианное значение составило 174 [161,2–186,8], при остеопении - 158 [143,2–172,8], а при остеопорозе - 142 [125,8–158,2].

Для количественной оценки данной взаимосвязи был выполнен многофакторный регрессионный анализ, по результатам которого установлено, что снижение T-score на 1 SD сопровождается уменьшением интегрального показателя SF-36 в среднем на 4,3 пункта при 95% доверительном интервале 3,1-

5,5; $p < 0,001$. Величина этого эффекта превышает порог минимально клинически значимого различия, что указывает на реальную функциональную значимость остеопении и остеопороза для общего состояния и повседневного самочувствия пациентов.

Следовательно, уже на доклиническом этапе или при умеренном снижении МПК у больных ЯК отмечается ухудшение субъективной оценки физического и эмоционального состояния. Это обосновывает необходимость комплексного терапевтического подхода, при котором качество жизни рассматривается как один из ключевых исходов лечения наряду с достижением ремиссии заболевания и стабилизацией костного метаболизма.

В ходе исследования установлено, что остеопения была выявлена у 58% обследованных пациентов, остеопороз - у 13%, а у 29-30% больных регистрировалось снижение ТКИ $< 1,23$, указывающее на нарушение трабекулярной микроархитектоники костной ткани. Следовательно, уже на момент включения в исследование у большинства пациентов определялись клинически значимые нарушения как количественных, так и качественных характеристик костной ткани, что подтверждает высокую распространённость остеопенического синдрома при ЯК даже в фазе ремиссии.

Среди биохимических показателей наибольшее значение как предикторы низкой минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника имели дефицит витамина D [25(OH)D] и повышенный уровень TNF- α . Для 25(OH)D была установлена корреляционная связь $\rho = 0,41$ при $p < 0,001$, тогда как для TNF- α выявлена обратная связь $\rho = -0,37$ при $p < 0,001$. Полученные данные подтверждают существенную роль дефицита витамина D и хронического воспаления в патогенезе нарушений костного обмена и обосновывают необходимость их своевременной коррекции.

Вместе с тем пациенты с остеопенией и остеопорозом характеризовались статистически и клинически значимо более низкими показателями качества жизни. Это указывает на необходимость разработки индивидуализированных подходов к ведению данной категории больных с акцентом не только на

стабилизацию костного обмена, но и на улучшение субъективного благополучия, а также на профилактику переломов как одного из наиболее значимых осложнений остеопороза при ЯК.

3.4. Результаты оценки состояния костной ткани после шестимесячной коррекции холекальциферолом

С целью оценки клинической и метаболической эффективности шестимесячного курса коррекции витамином D в основной группе пациентов с язвенным колитом был проведён подробный анализ динамики ключевых биохимических маркёров, отражающих статус кальциофосфорного обмена, уровень системного воспаления и активность костного ремоделирования. Полученные результаты были сопоставлены с аналогичными показателями в контрольной группе, не получавшей специфической витамин-D-терапии. Сравнительные данные представлены в таблице 3.11.

Наиболее значимое и ожидаемое различие между группами отмечено по концентрации 25(OH)D - основного циркулирующего метаболита витамина D и общепринятого индикатора обеспеченности организма данным нутриентом. В основной группе, получавшей холекальциферол в индивидуально рассчитанных дозировках, средний прирост уровня 25(OH)D составил $+11,2 \pm 4,7$ нг/мл, что позволило большинству пациентов достичь значений, соответствующих «адекватному» статусу (>30 нг/мл согласно рекомендациям Endocrine Society).

Таблица 3.11. – Результаты исследования биомаркеров в сроки 26 недель лечения

Биомаркер	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=50)	Δ (межгр.)*	p
25(OH)D), нг/мл	$\uparrow 11,2 \pm 4,7$	$\uparrow 2,2 \pm 4,9$	+9,0	< 0,001
Ca ²⁺ , ммоль/л	$\uparrow 0,06 \pm 0,09$	$\uparrow 0,01 \pm 0,08$	+0,05	0,002
PTH, пг/мл	$\downarrow 6 \pm 9$	$\downarrow 1 \pm 8$	-5	0,003
СРБ, мг/л	$\downarrow 5,5 \pm 3,1$	$\downarrow 3,9 \pm 1,8$	-1,6	0,245
TNF- α , пг/мл	$\downarrow 4,7 \pm 1,3$	$\downarrow 3,6 \pm 1,1$	-1,1	0,463
β -СТХ, нг/мл	$\downarrow 0,08 \pm 0,12$	$\downarrow 0,01 \pm 0,11$	-0,07	0,001
PINP, нг/мл	$\uparrow 4 \pm 11$	$\uparrow 1 \pm 10$	+3	0,14

Примечание: *Разность средних изменений (основная – контроль), p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Напротив, в контрольной группе, не получавшей целенаправленной коррекции, прирост был минимальным и составил лишь $+2,2 \pm 4,9$ нг/мл, что, вероятно, отражает сезонные и диетические колебания без значимого терапевтического воздействия. Разница между группами достигла $+9,0$ нг/мл (95% ДИ: 7,3–10,7; $p < 0,001$), что статистически достоверно подтверждает эффективность проведённой витамин-D-интервенции.

Параллельно с ростом уровня 25(ОН)D в основной группе наблюдалось достоверное снижение концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ, или PTH) - ключевого регулятора фосфорно-кальциевого обмена, гиперсекреция которого часто наблюдается при дефиците витамина D. Среднее снижение уровня PTH в основной группе составило -6 пг/мл, в то время как в контрольной группе - лишь -1 пг/мл. Межгрупповая разница по динамике достигла -5 пг/мл ($p = 0,003$), что указывает на физиологически обоснованную обратную связь между витамином D и секрецией паратгормона.

Данный результат отражает восстановление гормонального баланса в системе «витамин D – кальций – ПТГ» на фоне восполнения дефицита и является метаболическим подтверждением эффективности назначенного холекальциферола.

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о выраженном системном эффекте шестимесячной коррекции дефицита витамина D у пациентов с язвенным колитом, как на уровне воспалительных маркёров, так и в отношении костного метаболизма.

Так, в основной группе, получавшей холекальциферол, наблюдалось снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) - ключевого индикатора системного воспаления. Среднее снижение составило $5,5 \pm 3,1$ мг/л, что несколько превышало аналогичный показатель в контрольной группе ($3,9 \pm 1,8$ мг/л) (рисунок 3.5).

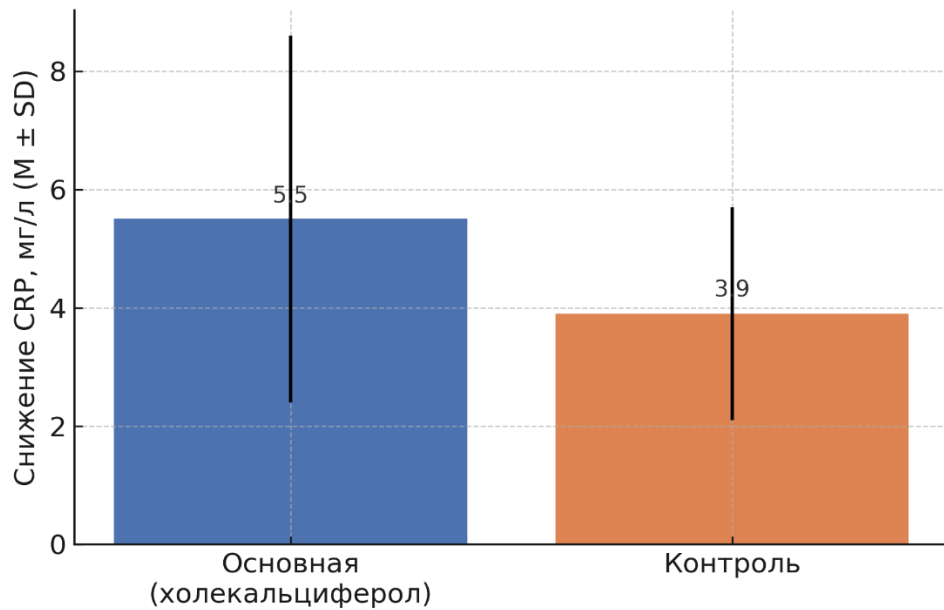


Рисунок 3.5. – Динамика снижения уровня CRP в обеих группах

Схожую тенденцию продемонстрировал и другой важный провоспалительный медиатор - фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) (рисунок 3.6).

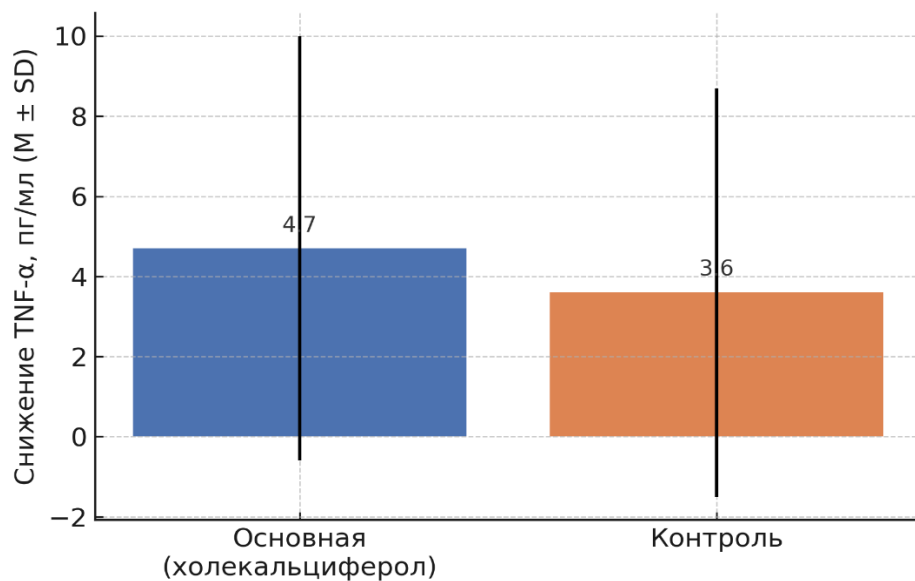


Рисунок 3.6. – Динамика снижения уровня TNF- α в обеих группах

Его концентрация снизилась на $4,7 \pm 1,3$ пг/мл в основной группе против $3,6 \pm 1,1$ пг/мл в контрольной.

С точки зрения костного обмена, также отмечены благоприятные сдвиги. Основной эффект был зафиксирован по снижению β -СТХ, являющегося маркером костной резорбции. В основной группе среднее снижение составило

0,08 ± 0,12 нг/мл, тогда как в контрольной - лишь 0,01 ± 0,11 нг/мл (рисунок 3.7). Разница между группами оказалась статистически значимой ($\Delta = -0,07$ нг/мл; $p = 0,001$), что позволяет сделать вывод о торможении процессов костной деструкции на фоне терапии холекальциферолом.

С точки зрения костного обмена также были зарегистрированы благоприятные изменения. Наиболее выраженный эффект отмечен в отношении β -СТХ, отражающего интенсивность костной резорбции. В основной группе среднее снижение данного показателя составило 0,08 ± 0,12 нг/мл, тогда как в контрольной группе оно достигало лишь 0,01 ± 0,11 нг/мл (рисунок 3.7). Межгрупповая разница оказалась статистически значимой: $\Delta = -0,07$ нг/мл; $p = 0,001$.

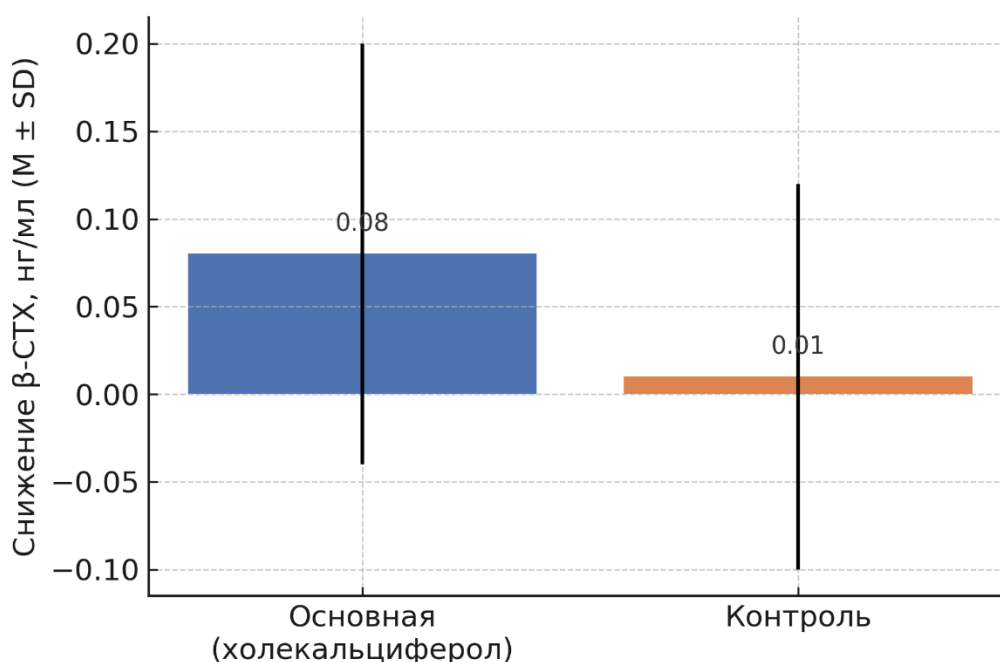


Рисунок 3.7. – Динамика снижения уровня β -СТХ в обеих группах

В обеих группах P1NP, отражающий активность костеобразования, умеренно повышался, однако межгрупповая разница не достигала статистической значимости ($\Delta = +3$ нг/мл; $p = 0,14$), поэтому этот маркер не следует использовать как основной индикатор раннего ответа на коррекцию гиповитаминоза D у пациентов с ЯК. β -СТХ реагировал чувствительнее. Если на фоне улучшения обеспеченности витамином D снижалась активность

системного воспаления, то одновременно формировалась более благоприятная динамика костного ремоделирования; наиболее отчётливо это проявлялось не в усилении костеобразования по PINP, а в уменьшении костной резорбции по β -СТХ. Эти биохимические сдвиги затем верифицировали объективными денситометрическими показателями: в основной группе T-score поясничного отдела позвоночника (L1-L4) достоверно увеличился на $+0,13 \pm 0,18$ SD, что указывает на раннее положительное смещение костного статуса на фоне проведённой коррекции. В контрольной группе, напротив, отмечено незначительное снижение этого показателя $-0,04 \pm 0,17$ SD. Межгрупповая разница в динамике T-score составила $+0,17$ SD при 95% доверительном интервале $0,11-0,23$; $p < 0,001$ (рисунок 3.8).

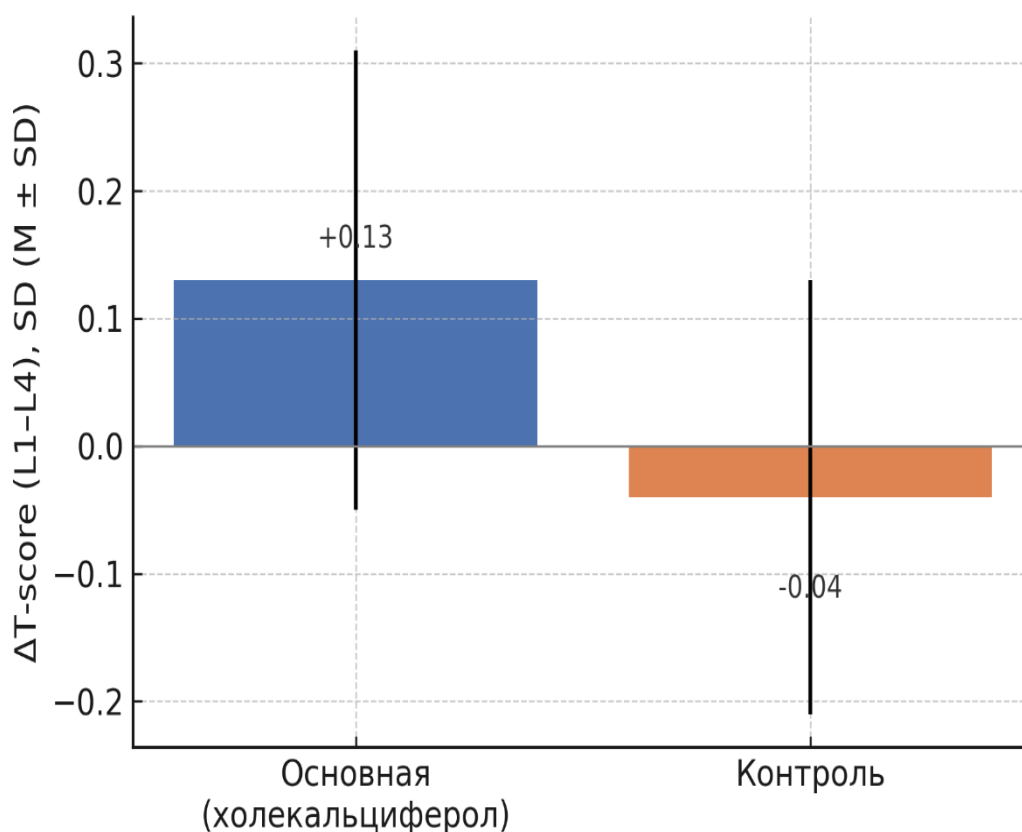


Рисунок 3.8. – Динамика изменения T-score в обеих группах

Помимо количественных изменений, были зафиксированы и благоприятные сдвиги качественного состояния костной ткани. Полученные данные показали, что динамика показателей трабекулярной структуры,

оценённой по ТКИ, отражает улучшение костной микроархитектоники. Это дополняет общую картину метаболической стабилизации и подтверждает положительное влияние терапии не только на минеральную плотность, но и на структурную организацию кости (таблица 3.12).

Таблица 3.12. – Динамика изменения показателей DXA спустя 26 недель терапии относительно исходных значений

Исследуемый параметр	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=50)	Δ (межгр.)	p
Поясничный отдел (L1–L4)	+0,13±0,18 SD	-0,04±0,17	+0,17	<0,001
Шейка бедра	+0,07±0,15 SD	-0,02±0,14	+0,09	0,001
ТКИ	+0,019±0,043	+0,003±0,041	+0,016	0,024

Примечание: ДИ – доверительный интервал, p – уровень статистической значимости (по U-критерию Манна-Уитни)

Положительные изменения зарегистрированы не только в поясничном отделе позвоночника. Проведённая денситометрия показала, что благоприятная динамика отмечалась и на уровне периферического скелета, прежде всего в области шейки бедренной кости. У пациентов основной группы, получавших холекальциферол в течение шести месяцев, отмечался прирост T-score на $+0,07 \pm 0,15$ стандартных отклонений (SD), тогда как в контрольной группе, не получавшей витамина D, фиксировалось незначительное снижение данного показателя на $-0,02 \pm 0,14$ SD. Межгрупповая разница составила $+0,09$ SD, что оказалось статистически достоверным ($p = 0,001$). Таким образом, полученные результаты подтверждают эффективность интервенции не только в отношении центрального, но и периферического скелета, что имеет высокую клиническую значимость в контексте профилактики остеопоротических переломов.

Качественные характеристики костной ткани также изменялись в благоприятную сторону. Прирост ТКИ, отражающего состояние трабекулярной микроархитектоники, в основной группе составил $+0,019 \pm 0,043$, что достоверно превышало соответствующее изменение в контрольной группе, где данный показатель увеличился лишь на $+0,003 \pm 0,041$. Межгрупповая разница составила $+0,016$ при 95% доверительном интервале 0,002-0,030; $p=0,024$. Полученный

результат свидетельствует об улучшении трабекулярной структуры кости на фоне нормализации витаминного статуса и уменьшения активности костной резорбции.

С клинической точки зрения прирост T-score на $\geq 0,10$ SD рассматривается как минимально значимое изменение, указывающее на наличие реального терапевтического эффекта. Указанный порог был достигнут у 63% пациентов основной группы и лишь у 18% больных контрольной группы; различие между группами подтверждено статистически, $\chi^2=24,7$; $p<0,001$. Это указывает на высокую клиническую эффективность применённой схемы коррекции дефицита витамина D, в том числе с позиции индивидуального ответа на проводимую терапию.

Дополнительное подтверждение полученных результатов даёт графическое представление динамики поясничного T-score, согласно которому в основной группе отмечается отчётливое повышение МПК, тогда как в контрольной группе значения остаются близкими к исходному уровню. В совокупности эти данные позволяют заключить, что терапия холекальциферолом у пациентов с ЯК оказывает влияние не только на количественные параметры костной ткани, проявляющееся увеличением её плотности, но и на её качественные характеристики, отражающие состояние микроархитектоники.

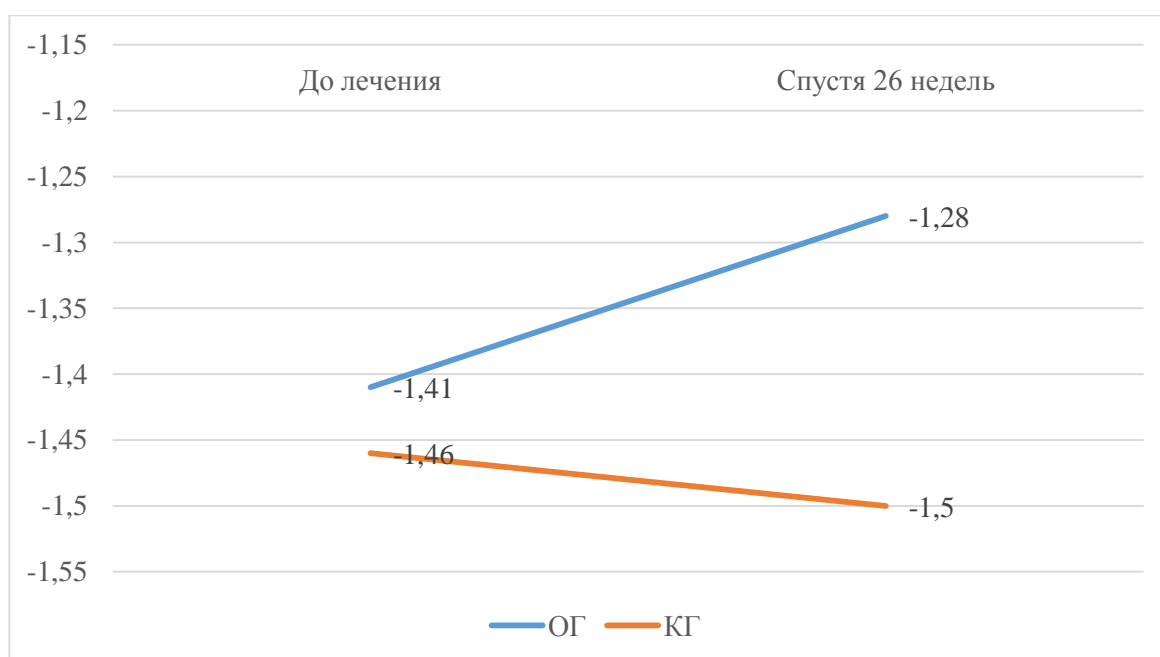


Рисунок 3.9. - Динамика поясничного T-score

Динамическая оценка результатов денситометрии, выполненная методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на уровне поясничного отдела позвоночника (L1-L4), позволила установить не только количественные изменения T-score, но и качественные сдвиги в распределении пациентов по диагностическим категориям МПК. Этот аспект имеет важное клиническое значение. Переход части пациентов из категорий остеопении и остеопороза в диапазон нормальных значений МПК отражает не просто улучшение отдельных лабораторных или инструментальных показателей, а достижение полноценного терапевтического эффекта.

До начала лечения в основной группе преобладали больные с признаками нарушенного костного обмена. Остеопения была выявлена у 35 пациентов, что составило 58,3%, остеопороз - у 7, или 11,7%. Нормальные значения МПК регистрировались только у 18 больных, то есть у 30,0%. После шестимесячной коррекции витамином D число пациентов с нормальным T-score увеличилось до 27, что соответствовало 45,0% группы. Иначе говоря, прирост составил 9 человек, или 15,0% от общего числа наблюдений.

Данные показывают, что у части больных действительно произошёл переход из категории повышенного риска остеопоротических переломов в диагностический диапазон нормы. Учитывая, что остеопения связана с дальнейшим прогрессированием до остеопороза, предупреждение такого перехода с помощью адекватной нутритивной коррекции следует рассматривать как клинически значимую цель терапии.

В контрольной группе, не получавшей холекальциферол, положительная динамика была значительно менее выраженной: число пациентов с нормальными значениями T-score увеличилось лишь на один случай - с 18 до 19 человек, что соответствует 2,0% всей группы и не имеет существенного клинического значения. В то же время в основной группе отмечалось уменьшение числа пациентов с остеопорозом с 7 до 5 человек, что позволяет предполагать способность проводимой терапии замедлять прогрессирование более тяжёлых нарушений костной массы. В контрольной группе аналогичное снижение было

менее заметным - с 7 до 6 человек, при этом общая структура распределения пациентов по категориям МПК в целом оставалась практически неизменной (таблица 3.10).

Следовательно, терапия холекальциферолом сопровождалась не только увеличением минеральной плотности костной ткани, но и благоприятным перераспределением пациентов по диагностическим категориям МПК.

Таблица 3.13. – Анализ частотных сдвигов категорий минеральной плотности костной ткани (МПК) по данным DXA-исследования поясничного отдела (L1–L4)

Группа	Срок наблюдения	Норма	Остеопения	Остеопороз
Основная группа (n=60)	До лечения	18 (30,0%)	35 (58,3%)	7 (11,7%)
	Спустя 26 недель	27 (45,0%)*	28 (46,7%)	5 (8,3%)
	p	<0,05	>0,05	>0,05
Контрольная группа (n=50)	До лечения	14 (28,0%)	29 (58,0%)	7 (14,0%)
	Спустя 26 недель	15 (30,0%)	29 (58,0%)	6 (12,0%)
	p	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после 6 мес. лечения (теста Мак-Немара), *p<0,05 – при сравнении с таковыми показателями в контрольной группе (по критерию χ^2)

Полученные данные показывают, что шестимесячный приём холекальциферола в дозе 5 000 МЕ/сут эффективно устраняет дефицит витамина D у пациентов с ЯК. По мере достижения целевых значений 25(OH)D, который использовали как основной показатель витаминной обеспеченности, отмечалась благоприятная динамика ряда системных биохимических параметров.

На фоне терапии уровень паратгормона статистически значимо снижался, что указывало на ослабление вторичного гиперпаратиреоза, связанного с недостаточностью витамина D; параллельно уменьшались СРБ и TNF- α , а снижение β -СТХ фиксировало дезэскалацию костной резорбции. Эффект был системным. Такая динамика связывает улучшение фосфорно-кальциевого обмена с противовоспалительным действием холекальциферола, но не сводит результат только к нормализации лабораторных маркёров. Денситометрия

подтвердила клинический смысл этих изменений: T-score поясничного отдела позвоночника увеличился на +0,13 SD, а в области шейки бедренной кости - на +0,07 SD, то есть сдвиг выходил за пределы минимального клинически значимого изменения и отражал практически важное улучшение костного статуса. Структурный анализ диагностических категорий МПК дополнительно усилил этот вывод: у 15% пациентов основной группы значения перешли из диапазона остеопении в нормальный диапазон, поэтому эффект терапии проявился не только в средних показателях, но и в перераспределении больных по клинически значимым категориям риска. Такой сдвиг указывает на реальное улучшение состояния костной ткани. Это, в свою очередь, подтверждает, что холекальциферол следует рассматривать как патогенетически обоснованный и клинически значимый компонент комплексной профилактики и коррекции остеопенического синдрома при ВЗК.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ИССЛЕДУЕМЫХ БОЛЬНЫХ

Качество жизни, или QoL, отражает то, как сам пациент воспринимает своё физическое состояние, эмоциональное самочувствие и социальное функционирование. У больных ЯК этот показатель зависит не только от активности воспалительного процесса в кишечнике. Существенное значение имеют и сопутствующие соматические нарушения, среди которых особое место занимают остеопения и остеопороз.

Даже в период клинической ремиссии, когда выраженные кишечные симптомы могут отсутствовать, пациенты с нарушениями костного обмена нередко сохраняют ограничения в повседневной жизни.

Хронические боли в спине, снижение двигательной активности, страх падений и потенциальных переломов, снижение самооценки и формирование тревожных ожиданий - все эти факторы в совокупности ухудшают как физическую, так и психоэмоциональную составляющие качества жизни. Таким образом, остеопенические состояния при ЯК могут рассматриваться не только как изолированная метаболическая патология, но и как значимый детерминант общего функционального статуса пациента.

В настоящем исследовании с целью комплексной оценки качества жизни (QoL) использовались два валидированных инструмента, охватывающих различные аспекты состояния пациента:

- SF-36 (Short Form-36 Health Survey) - универсальный опросник, позволяющий количественно оценить общее состояние здоровья по восьми доменам: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, болевой синдром, общее состояние здоровья, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование и психическое здоровье. SF-36 широко применяется при хронических заболеваниях и обеспечивает возможность межгрупповых и внутрииндивидуальных сопоставлений.

- IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) - специализированный опросник для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, включающий четыре домена (кишечные симптомы, системные проявления, эмоциональное состояние, социальная активность), что обеспечивает высокую чувствительность к клинически значимым изменениям, специфичным для ВЗК.

Оба инструмента прошли адаптацию и валидацию для русскоязычной популяции пациентов с ЯК, что обеспечивает высокую надёжность, воспроизводимость и чувствительность измерений. В соответствии с международными рекомендациями, клинически значимым улучшением состояния пациента принято считать:

- прирост не менее 5 баллов по каждому домену шкалы SF-36;
- прирост не менее 16 баллов по общей сумме шкалы IBDQ.

На начальном этапе исследования, до начала лечения, показатели качества жизни пациентов оценивались с использованием опросника SF-36, который охватывает восемь ключевых доменов, отражающих как физическое, так и психоэмоциональное состояние респондентов. Полученные результаты свидетельствуют об умеренном снижении общего уровня QoL у участников обеих групп.

Средние значения по каждому из восьми доменов шкалы варьировали в интервале от 50 до 64 баллов, что соответствует диапазону, характерному для пациентов с хроническими заболеваниями в фазе ремиссии. Наибольшие снижения были зафиксированы по следующим направлениям:

- Физическая активность (PF) - снижение активности в повседневной жизни, ограничение подвижности и физической выносливости;
- Субшкала жизнеспособности (Vitality, VT) - наличие хронической усталости, снижение работоспособности и чувства бодрости;
- Роль физическое функционирование (RP) и роль эмоциональное функционирование (RE) - ограничение способности выполнять повседневные задачи в силу физических или психоэмоциональных факторов.

Подобный профиль нарушений типичен для пациентов с язвенным колитом даже в клинической ремиссии и может быть обусловлен сочетанным влиянием остаточной воспалительной активности, хронического болевого синдрома, тревожных ожиданий, снижения социальной активности, а также сопутствующих соматических состояний, включая остеопению и остеопороз.

Интегральный (обобщённый) показатель SF-36 составил 59,3 [53,4–65,2] в основной группе и 58,6 [52,5–64,7] в контрольной группе (таблица 4.1). Межгрупповые различия на исходном этапе отсутствовали ($p=0,680$), что подтверждает сопоставимость групп и обоснованность последующего сравнительного анализа динамики показателей качества жизни на фоне проводимой терапии.

Таблица 4.1. - Исходные показатели SF-36, Me [Q1–Q3]

Домен	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=50)	p
Физическая активность (PF)	60 [49,9–70,1]	59 [48,2–69,8]	0,78
Ролевое физическое функционирование (RP)	52 [39,9–64,1]	51 [38,2–63,8]	0,81
Субшкала боли (BP)	55 [44,2–65,8]	54 [43,2–64,8]	0,83
Общее состояние здоровья (GH)	58 [48,6–67,4]	57 [46,9–67,1]	0,76
Субшкала жизнеспособности (VT)	50 [41,9–58,1]	49 [40,2–57,8]	0,72
Субшкала социального функционирования (SF)	62 [52,6–71,4]	61 [50,9–71,1]	0,80
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	56 [43,9–68,1]	55 [43,5–66,5]	0,84
Психическое здоровье (MH)	64 [55,2–72,8]	63 [53,6–72,4]	0,77
Интегральный показатель SF-36	59,3 [53,4–65,2]	58,6 [52,5–64,7]	0,68

Примечание: сравнение групп выполнено с использованием U-теста Манна-Уитни

Параллельно с применением опросника общего здоровья SF-36 в настоящем исследовании проводилась оценка качества жизни с использованием специализированного инструмента Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). Опросник предназначен для детальной характеристики функционального состояния пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и включает четыре домена: желудочно-кишечные симптомы,

системные проявления, эмоциональное состояние и социальное функционирование.

При анализе исходных показателей установлено, что медианные значения (Me) по всем четырём доменам IBDQ были сопоставимыми в основной и контрольной группах, что свидетельствует об их однородности на этапе включения и позволяет интерпретировать последующую динамику преимущественно как эффект проводимой терапии, а не как отражение исходных межгрупповых различий. Баллы IBDQ представлены в стандартизированном формате (0–100) для каждого домена; интегральный показатель рассчитан как сумма четырёх доменов (диапазон 0–400).

Интегральный показатель IBDQ составил 162,0 [145,8–178,2] в основной группе и 160,0 [142,5–177,5] в контрольной группе. Межгрупповое различие статистически незначимо ($p=0,730$), что, аналогично результатам SF-36, подтверждает сопоставимость групп по исходному уровню качества жизни и формирует корректную базу для последующего сравнительного анализа тактики лечения (таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Исходные показатели оценки качества жизни по шкале IBDQ, Me [Q1–Q3]

Домен	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=50)	p
Желудочно-кишечный	70 [62,6–77,4]	69 [60,9–77,1]	0,71
Системные симптомы	34 [29,3–38,7]	33 [27,6–38,2]	0,66
Эмоциональный	38 [32,9–43,1]	37 [30,9–43,1]	0,74
Социальный	20 [15,9–24,1]	21 [16,0–26,0]	0,69
Интегральный показатель IBDQ	162 [145,8–178,2]	160 [142,5–177,5]	0,73

Примечание: p – статистическая значимость различия между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Перед началом терапии качество жизни по IBDQ проверяли по четырём доменам и интегральному баллу, чтобы исключить стартовое смещение между группами; для межгруппового сравнения использовали U-критерий Манна-

Уитни, а значения представляли как Me [Q1-Q3]. Различий не было. В основной и контрольной группах показатели оставались близкими по желудочно-кишечному домену - 70 [62,6-77,4] и 69 [60,9-77,1] балла ($p=0,71$), системным симптомам - 34 [29,3-38,7] и 33 [27,6-38,2] балла ($p=0,66$), эмоциональному домену - 38 [32,9-43,1] и 37 [30,9-43,1] балла ($p=0,74$), социальному домену - 20 [15,9-24,1] и 21 [16,0-26,0] балл ($p=0,69$). Интегральный показатель IBDQ также не различался: 162 [145,8-178,2] балла в основной группе против 160 [142,5-177,5] балла в контрольной ($p=0,73$). Поскольку домены IBDQ приведены в стандартизованном диапазоне 0-100, а суммарный показатель рассчитан в пределах 0-400, эти данные не трактовали как эффект вмешательства; они фиксировали исходную сопоставимость групп по кишечным, системным, эмоциональным и социальным проявлениям заболевания, что согласуется с отсутствием различий по SF-36 на V0 ($p>0,05$).

После 6 месяцев наблюдения в основной группе выявлено улучшение качества жизни по обоим инструментам - универсальной шкале SF-36 и специализированной IBDQ. Это исключает случайный сдвиг единичного опросника: эффект воспроизводим и согласован. Коррекция дефицита витамина D наиболее оправдана у пациентов с метаболическими нарушениями и сохраняющейся воспалительной активностью именно в этой категории приём холекальциферола может влиять не только на лабораторные показатели, но и на субъективное самочувствие.

У лиц основной группы, получавших витамин D, статистически значимое улучшение отмечено по всем восьми доменам SF-36. Амплитуда изменений превысила порог минимально клинически значимого различия (MCID ≥ 5 баллов). Максимальный прирост зафиксирован по шкале физического функционирования (PF): +7,2 балла. Данный инкремент отражает расширение повседневной активности, снижение ограничений при бытовых нагрузках и более уверенное выполнение профессиональных задач. По домену RP прирост составил 8,1 балла, указывая на восстановление способности выполнять привычные социальные и трудовые роли, ранее ограниченные соматическим

состоянием. Снижение выраженности болевого синдрома сопровождалось увеличением показателя ВР (интенсивность боли - домен шкалы SF-36 (Bodily Pain)) на 6,0 балла. Домен жизненной активности (VT), а также социального функционирования (SF) улучшились более чем на 5 баллов каждый, что свидетельствует о позитивных сдвигах не только в соматической, но и в психосоциальной составляющей качества жизни.

Таким образом, по всем ключевым компонентам здоровья, оцениваемым шкалой SF-36, в основной группе сформировалась согласованная положительная динамика на фоне проводимого вмешательства.

Интегральный (обобщённый) показатель SF-36 в основной группе увеличился на $+6,5 \pm 7,1$ балла, что превышает заранее принятый критерий клинически значимого улучшения (≥ 5 баллов) и сопровождается статистической значимостью различий. Это указывает на субъективно воспринимаемое улучшение общего состояния пациентов на фоне терапии.

В контрольной группе, напротив, выраженных изменений качества жизни не наблюдалось: прирост интегрального показателя SF-36 составил лишь $+1,1 \pm 6,8$ балла, не достигая уровня клинически значимого улучшения. Это указывает на относительную стабильность показателей качества жизни при отсутствии целенаправленного вмешательства. Межгрупповое сравнение продемонстрировало статистически значимые различия по интегральному показателю QoL ($p < 0,001$), что свидетельствует о преимуществе включения холекальциферола в комплексную терапию с точки зрения влияния на функциональное и эмоциональное состояние пациентов с ЯК.

По итогам шестимесячного наблюдения положительная динамика в основной группе была подтверждена и данными специализированного опросника IBDQ. Улучшение затронуло прежде всего те домены шкалы, которые отражают выраженность симптомов заболевания и их влияние на повседневную активность пациента (таблица 4.3). Так, по желудочно-кишечному домену прирост в основной группе составил $+10 \pm 12$ баллов, тогда как в контрольной - лишь $+1 \pm 11$; различия между группами были статистически значимыми, $p < 0,001$.

По домену системных симптомов в основной группе отмечено увеличение на $+3\pm 5$ баллов, в то время как в контрольной группе существенной динамики не наблюдалось ($+0\pm 5$); межгрупповое различие также было статистически значимым, $p=0,002$. По эмоциональному домену было выявлено достоверное преимущество основной группы, $p=0,005$. В социальном домене отмечалась тенденция к улучшению, однако статистической значимости различия между группами не достигли, $p=0,080$. В целом прирост общей суммы IBDQ в основной группе составил $+19\pm 22$ балла, что превышает порог клинически значимого улучшения (≥ 16), тогда как в контрольной группе изменение было минимальным $- +3\pm 21$ балл; $p<0,001$.

Таблица 4.3. – Динамика изменения (прирост) показателя оценки качества жизни по шкале IBDQ (Δ IBDQ)

Домен	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=50)	p
Желудочно-кишечный	$+10\pm 12$	$+1\pm 11$	$< 0,001$
Системные симптомы	$+3\pm 5$	$+0\pm 5$	$0,002$
Эмоциональный	$+4\pm 6$	$+1\pm 6$	$0,005$
Социальный	$+2\pm 3$	$+1\pm 3$	$0,08$
Интегральный показатель IBDQ	$+19\pm 22$	$+3\pm 21$	$< 0,001$

Примечание: p - статистическая значимость различий прироста показателей между группами (U-критерий Манна–Уитни)

Эмоциональный домен IBDQ, отражающий психоэмоциональное состояние пациентов, в группе, получавшей холекальциферол, увеличился на 4 балла, что статистически значимо превышало соответствующую динамику в контрольной группе, где прирост составил 1 балл; $p=0,005$. Полученный результат указывает на то, что терапия связана не только с уменьшением соматических проявлений заболевания, но и с улучшением психоэмоционального компонента качества жизни, что имеет особое значение при хроническом рецидивирующем течении ЯК.

Суммарный эффект изменений по доменам отразился на интегральном показателе IBDQ (общая сумма баллов): в основной группе прирост составил 19 ± 22 балла, тогда как в контрольной группе - 3 ± 21 балла; межгрупповое различие было высоко статистически значимым ($p < 0,001$). Клиническую значимость дополнительно оценивали по доле пациентов, достигших порога минимально клинически значимого улучшения (MCID) по IBDQ в соответствии с исходным алгоритмом скоринга (32–224).

Анализ индивидуальных исходов показал, что клинически значимое улучшение, одновременно достигнутое по SF-36 и IBDQ, зарегистрировано у 38 из 60 (63,3%) пациентов основной группы и у 6 из 50 (12,0%) пациентов контрольной группы. Различия были статистически значимыми ($\chi^2 = 29,944$; $p < 0,001$), что подтверждает преимущество включения холекальциферола в комплексную терапию по критерию достижения клинически значимого улучшения качества жизни.

В совокупности полученные результаты показывают, что включение холекальциферола в комплексную терапию язвенного колита ассоциировано с улучшением не только лабораторных и инструментальных показателей, но и субъективного состояния пациентов. По мере коррекции гиповитаминоза D у пациентов повышался физический комфорт, уменьшалась выраженность системных симптомов, стабилизировалось психоэмоциональное состояние и расширялась социальная активность, поэтому улучшение качества жизни по SF-36 выглядело не локальным, а системным. Сдвиг был однонаправленным. Радиальная диаграмма доменов SF-36 (рисунок 4.1) делает этот эффект особенно наглядным: на ней сопоставлены значения до начала лечения и после 26-недельного курса холекальциферола, что позволяет быстро увидеть прирост по всем восьми шкалам. Такой формат не заменяет количественный анализ; он лишь визуально верифицирует, что терапевтический эффект затронул разные компоненты качества жизни и не ограничился одной-двумя позициями опросника.

Динамику SF-36 в основной группе оценивали не только по числовым сдвигам, но и по радар-диаграмме, поскольку такой формат позволяет одновременно увидеть, как меняется каждый домен в отдельности и как перестраивается общий профиль качества жизни (рисунок 4.1).

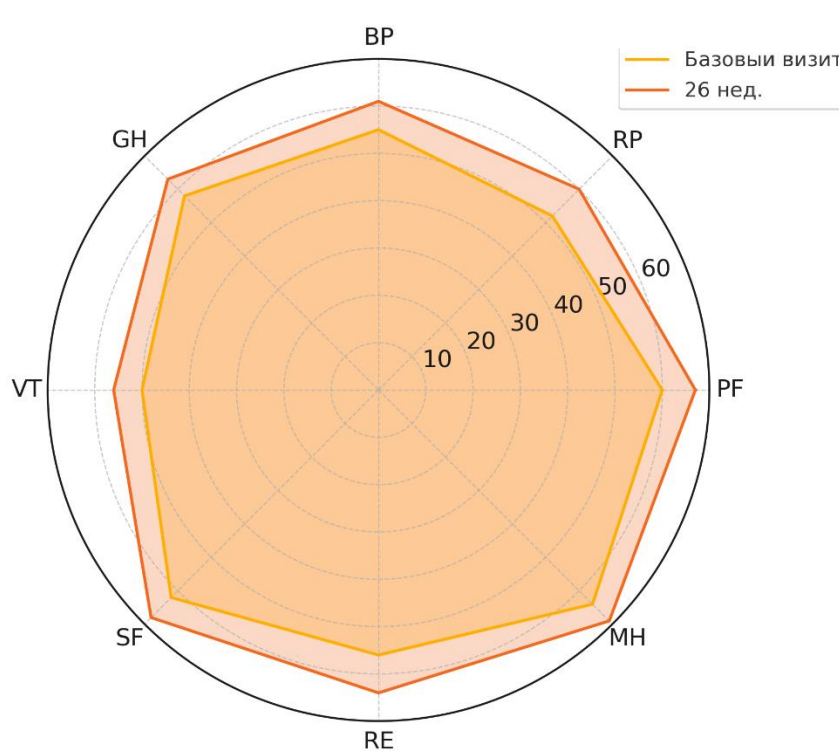


Рисунок 4.1. - Схема доменов SF-36 в основной группе исходно и спустя 26 недель после лечения холекальциферолом

После 26 недель терапии холекальциферолом значения выросли по всем восьми шкалам; значит, эффект не ограничился одной сферой, а затронул и физическое самочувствие, и психосоциальное функционирование. То есть, до лечения профиль SF-36 оставался более «сжатым», а после курса лечения он расширялся по всем осям, что хорошо согласуется с клиническим впечатлением об улучшении субъективного состояния пациентов.

Максимальная амплитуда сдвигов зарегистрирована по шкалам PF (+7,2), RP (+8,1) и SF (+6,6). Первый показатель отражает расширение повседневной моторной активности; второй - восстановление профессиональной и семейной работоспособности; третий - интенсификацию социальных контактов и регрессию социальной дезадаптации. Параллельно достоверная позитивная

динамика верифицирована и по остальным доменам SF-36: BP, GH, VT, RE и MH. Тотальное вовлечение всех восьми компонентов шкалы обуславливает системный характер эффекта и его распространённость на различные плоскости качества жизни.

Следовательно, профиль, представленный на радар-диаграмме, полностью согласуется с результатами количественного анализа и наглядно отражает согласованное улучшение показателей качества жизни в основной группе на фоне терапии холекальциферолом.

С целью выявления независимых факторов, влияющих на динамику субъективного самочувствия пациентов с язвенным колитом, построена модель множественной линейной регрессии, в которой зависимой переменной выступал показатель Δ SF-36 - изменение интегрального значения по шкале SF-36. Данный показатель характеризует обобщённую субъективную оценку состояния пациента в динамике и может использоваться как количественный критерий терапевтического ответа.

В регрессионную модель включили как клиничко-лабораторные, так и демографические показатели, которые потенциально могли влиять на качество жизни. В качестве предикторов рассматривали Δ T-score поясничного отдела позвоночника (L1-L4), отражающий изменение МПК и динамику остеопенического синдрома, Δ 25(OH)D в нг/мл как показатель улучшения витаминного статуса, Δ TNF- α в пг/мл как характеристику изменений воспалительной активности, а также возраст и пол пациента. Пол учитывали, как дихотомическую переменную, где 1 соответствовала женскому полу, а 0 - мужскому. Результаты этого регрессионного анализа представлены в таблице 4.4.

В модели множественной линейной регрессии статистически значимая независимая связь с изменением суммарного балла SF-36 была выявлена для трёх показателей: Δ T-score L1-L4, Δ 25(OH)D и Δ TNF- α . Наиболее выраженная ассоциация установлена для Δ T-score поясничного отдела позвоночника: увеличение данного показателя на 1 единицу сопровождалось повышением Δ SF-36 в среднем на 4,48 балла при прочих равных условиях, $p < 0,001$. Это указывает

на существенную роль улучшения минеральной плотности костной ткани в повышении качества жизни пациентов.

Таблица 4.4. – Результаты множественного линейного регрессионного анализа факторов, ассоциированных с изменением суммарного балла SF-36 (Δ SF-36)

Переменная	β (SE)	p
Δ T-score (L1–L4)	+4,48 (1,12)	< 0,001
Δ 25(OH)D, нг/мл	+0,22 (0,09)	0,014
Δ TNF- α , пг/мл	-0,31 (0,11)	0,006
Возраст, лет	-0,08 (0,06)	0,190
Пол (женский; 1 - женщина, 0 - мужчина)	-1,24 (0,95)	0,190
Скорректированный R²	0,51	-

Примечание: β (бета) - уровень влияния изменения соответствующего параметра на Δ SF-36, SE - стандартная ошибка, p - статистическая значимость

Также статистически значимой оказалась связь между приростом уровня 25(OH)D и увеличением суммарного балла SF-36: при повышении концентрации 25(OH)D на 1 нг/мл Δ SF-36 возрастал в среднем на 0,22 балла, p=0,014. Напротив, для Δ TNF- α выявлена обратная зависимость: увеличение данного показателя на 1 пг/мл ассоциировалось со снижением Δ SF-36 в среднем на 0,31 балла, p=0,006. Возраст и пол статистически значимой связи с изменением суммарного показателя SF-36 не продемонстрировали, p=0,190 в обоих случаях.

Скорректированный коэффициент детерминации модели составил 0,51, что свидетельствует о том, что включённые в анализ переменные объясняли 51% вариабельности Δ SF-36. Для клинических данных такой уровень объяснённой вариабельности можно расценивать как достаточно высокий, отражающий существенный вклад включённых клинико-лабораторных показателей в прогнозирование динамики качества жизни. Полученные результаты позволяют рассматривать улучшение состояния костной ткани, коррекцию дефицита витамина D и снижение воспалительной активности как основные факторы, ассоциированные с положительной динамикой качества жизни у больных ЯК.

Проведённый регрессионный анализ (рисунок 4.2) показал, что наибольший независимый вклад в динамику интегрального показателя качества

жизни по SF-36 вносили параметры, отражающие состояние костного метаболизма, витаминного статуса и системной воспалительной активности.

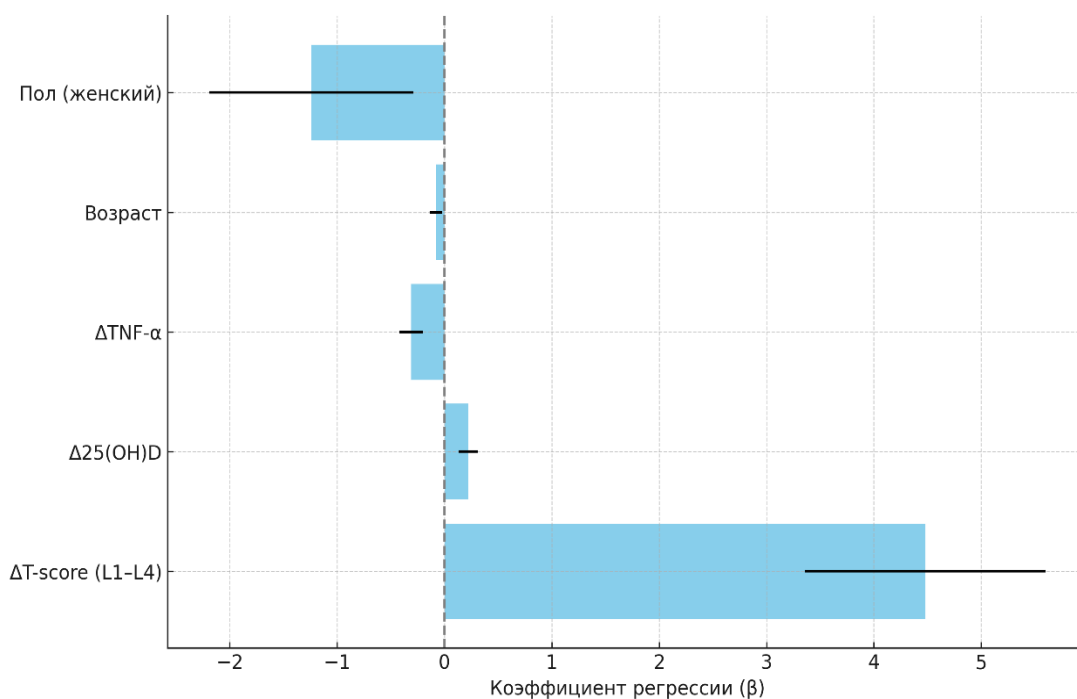


Рисунок 4.2. – Влияние факторов на изменение SF-36 (множественная линейная регрессия)

Увеличение ΔT -score (L1–L4) и $\Delta 25(OH)D$ было связано с более выраженным приростом $\Delta SF-36$, тогда как повышение $\Delta TNF-\alpha$ - с менее выраженной положительной динамикой качества жизни. Указанная направленность связей согласуется с тем, что улучшение субъективного самочувствия пациентов сопровождается восстановлением показателей костной ткани и витаминного обеспечения, а также уменьшением провоспалительной активности.

Таким образом, по данным множественной линейной регрессии выделены ключевые предикторы, статистически значимо ассоциированные с улучшением качества жизни у пациентов с язвенным колитом на фоне проводимой терапии. Эти результаты позволяют объяснить часть межиндивидуальных различий терапевтического ответа и могут быть использованы при интерпретации вариабельности динамики показателей SF-36 в ходе наблюдения.

Если рассматривать выявленные предикторы более детально, то наибольшее значение имело изменение МПК. Самая выраженная независимая

связь с положительной динамикой интегрального показателя SF-36 была получена для T-score поясничного отдела позвоночника (L1-L4). По данным регрессионной модели увеличение T-score на 1,0 сопровождалось ростом Δ SF-36 в среднем на 4,48 балла. Если перевести это в более прикладной формат, то при увеличении T-score на 0,1 ожидаемый прирост Δ SF-36 составит примерно 0,45 балла. Иначе говоря, даже относительно небольшое улучшение денситометрических показателей может сопровождаться заметной положительной динамикой субъективного самочувствия.

С клинической точки зрения это имеет принципиальное значение. У пациентов с язвенным колитом снижение МПК встречается часто, поэтому мониторинг костной ткани и коррекцию остеопенического синдрома следует рассматривать как важную часть комплексного ведения таких больных.

Изменение уровня 25(OH)D также сохраняло статистически значимую независимую связь с улучшением качества жизни. По данным модели повышение концентрации 25(OH)D на 10 нг/мл сопровождалось увеличением Δ SF-36 примерно на 2,2 балла. Это указывает на то, что действие витамина D носит системный характер и не сводится только к влиянию на костную ткань.

Клиническое значение витамина D значительно шире регуляции кальций-фосфорного обмена и поддержания костного гомеостаза. Он участвует в иммуномодулирующих и противовоспалительных механизмах, влияет на цитокиновый баланс, процессы клеточного обновления и восстановление тканей. По этой причине улучшение витаминного статуса может отражаться не только на соматическом состоянии пациентов, но и на их психоэмоциональном самочувствии. Холекальциферол целесообразно включать в комплексное междисциплинарное лечение больных язвенным колитом.

Снижение уровня TNF- α достоверно связано с улучшением качества жизни. Регрессионный анализ показал: уменьшение концентрации этого провоспалительного цитокина на каждые 5 пг/мл сопровождается ростом суммарного показателя SF-36 примерно на 1,55 балла. Это подтверждает, что

подавление хронического системного воспаления напрямую влияет на самочувствие пациентов.

Высокий TNF- α отражает не только активность кишечного воспаления. Цитокин также усиливает утомляемость, боли, ограничивает физическую активность и сопровождается метаболическими нарушениями. Поэтому ослабление воспалительного фона, будь то нутритивная или медикаментозная коррекция, является важным способом улучшить общее состояние больных.

Отдельного внимания заслуживают демографические показатели. Анализ показал, что возраст и пол пациента не оказывали статистически значимого влияния на Δ SF-36. Это позволяет предположить, что положительный эффект терапии носит достаточно универсальный характер. Иначе говоря, улучшение качества жизни наблюдалось независимо от пола и возраста, если на фоне лечения удавалось нормализовать витаминный и минеральный статус, а также уменьшить выраженность воспалительного процесса.

Обобщённая модель также показала достаточно высокую клиническую информативность. Значение скорректированного коэффициента детерминации составило $\text{adj. } R^2=0,51$, то есть модель объясняла более половины вариации показателя SF-36. Для медицинских исследований это следует расценивать как хороший уровень объяснительной способности, поскольку на качество жизни обычно одновременно влияют многочисленные биологические, социальные и субъективные факторы.

Полученный результат подтверждает, что основными детерминантами положительной динамики субъективного самочувствия были улучшение МПК, повышение уровня витамина D и снижение выраженности провоспалительного фона. Демографические характеристики при этом заметного вклада в изменение показателя SF-36 не вносили.

Проведённый анализ показывает, что качество жизни у пациентов с ЯК определяется не только выраженностью кишечной симптоматики. Существенную роль играют и системные метаболические сдвиги, связанные с состоянием костной ткани, витаминным статусом и воспалительной

активностью. Полученные связи позволяют рассматривать мониторинг T-score, уровня 25(OH)D и TNF- α как практически значимые элементы повседневного клинического наблюдения. Иначе говоря, улучшение субъективного состояния больного достигается не только через контроль кишечных проявлений, но и через более широкую нормализацию ключевых биомаркеров. С этих позиций терапию холекальциферолом можно оценивать, как патогенетически обоснованную часть комплексного ведения пациентов с язвенным колитом.

Отдельно был проанализирован профиль безопасности предложенной схемы терапии у больных ЯК. Наблюдение в течение 26 недель показало хорошую переносимость лечения. На всём протяжении этого периода случаев отмены терапии из-за побочных реакций зарегистрировано не было.

Все зарегистрированные нежелательные явления имели единичный характер, были лёгкими и обратимыми. У части пациентов отмечались эпизоды умеренного повышения уровня кальция в сыворотке крови. При этом клинически значимые симптомы отсутствовали. Подобные изменения устранялись после коррекции дозы препаратов кальция и или пересмотра диетических рекомендаций, без отмены основной терапии.

У некоторых больных также наблюдались лёгкие диспепсические жалобы. Чаще всего речь шла об ощущении тяжести в эпигастральной области и кратковременной тошноте. Эти проявления не требовали специального медикаментозного лечения и самостоятельно исчезали на фоне продолжения терапии.

Важно подчеркнуть, что ни одно из зафиксированных нежелательных явлений не соответствовало степени 2 и выше по шкале СТСАЕ (общие критерии терминологии нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events)). Это указывает на отсутствие выраженных токсических и системных эффектов проводимого лечения.

Дополнительным подтверждением хорошей переносимости служило и то, что нежелательные явления не ухудшали субъективное состояние пациентов. Даже у больных, у которых были зарегистрированы побочные реакции, не

отмечалось снижения показателей качества жизни по шкалам SF-36 и IBDQ. Более того, у этих пациентов сохранялась положительная динамика по основным доменам. Это позволяет считать выявленные побочные эффекты клинически малозначимыми для повседневного самочувствия и дополнительно подтверждает целесообразность длительного применения терапии с точки зрения приверженности лечению и устойчивого соблюдения рекомендаций.

Комплексный анализ терапевтической эффективности в отношении субъективного самочувствия также показал, что включение холекальциферола в схему ведения больных язвенным колитом может сопровождаться клинически значимым улучшением качества жизни. Наиболее отчетливо этот эффект прослеживался у пациентов с признаками нарушенного костного метаболизма.

Согласно данным валидированных инструментов оценки качества жизни, по шкале SF-36 прирост интегрального показателя составил 6,5 балла, что превышает порог минимально клинически значимого различия (MCID ≥ 5) и отражает субъективно значимое улучшение состояния. По шкале IBDQ прирост интегрального показателя (суммы доменов) достиг 19 баллов, что свидетельствует о выраженной положительной динамике по параметрам, специфичным для воспалительных заболеваний кишечника; клиническая значимость изменений дополнительно подтверждается долей пациентов, достигших порога MCID по исходной сумме IBDQ (MCID ≥ 16).

Наибольший рост по шкале SF-36 наблюдался в физических доменах - PF, RP и BP. Это совпадает с улучшением костной плотности и снижением интенсивности болевого синдрома. В целом, показатели костного обмена оказываются значимым фактором, связанным с улучшением самочувствия пациентов в процессе наблюдения.

Корреляционный и регрессионный анализ подтверждают: клинический ответ носит многофакторный характер. Наибольшее улучшение качества жизни связано с ростом T-score поясничного отдела позвоночника и снижением уровня TNF- α .

Предложенная тактика эффективна и хорошо переносится при длительном применении. Её можно рассматривать как важный элемент индивидуального лечения пациентов с язвенным колитом, сопровождающимся нарушениями костного обмена. Полученные данные подтверждают целесообразность использования этой схемы у данной категории больных. Её практическая ценность связана с системным характером действия, низкой вероятностью нежелательных явлений и способностью обеспечивать устойчивое улучшение не только объективных метаболических показателей, но и субъективной оценки качества жизни.

ГЛАВА 5. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наряду с быстрым ростом мировой распространённости язвенного колита (ЯК) - в странах Северной Европы показатель уже превысил 500 случаев на 100 000 населения, а регионы Азии перешли от «эпидемиологического молчания» к фазе стремительного подъёма (до 160 случаев на 100 000 и выше) [106, с. 458–466] - всё чаще регистрируются внекишечные осложнения. Одним из наиболее клинически значимых проявлений считается снижение минеральной плотности костной ткани (МПК). Недавний метаанализ 24 исследований (417 298 пациентов) показал, что остеопороз диагностируется у 12,2% больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), а риск развития болезни костей у них превышает популяционный на 64% [132, с. 178].

Несмотря на высокую частоту костных нарушений, рекомендованный скрининг DXA проходят лишь 40–60% пациентов с ВЗК, а унифицированный алгоритм профилактики дефицита витамина D остаётся дискуссионным. В одних исследованиях описан отчётливый анаболический ответ при назначении добавок $\geq 5\ 000$ МЕ/сут, тогда как другие работы указывают на «незначимое» влияние даже годовых курсов [147, с. 96-110]. До настоящего времени данные по Центральной Азии оставались крайне ограниченными; между тем именно в этом регионе фиксируют одни из наиболее высоких темпов прироста ЯК - до 7–9% в год, что связывают с ускоренной урбанизацией и изменением пищевых привычек [128, с. 159–164].

Дополнительные риски формируются у «тройственно уязвимой» группы - молодых пациентов с язвенным колитом и длительным анамнезом заболевания. В этом возрасте продолжаются процессы ремоделирования скелета, а недостижение пика костной массы закономерно повышает пожизненную вероятность переломов. В публикации из Тайваня сообщается, что до 40% больных моложе 40 лет уже имеют остеопению, а у 7% диагностируется остеопороз; среди здоровых ровесников соответствующие показатели составили 10% и 2% [137, с. 638].

Актуальность настоящего исследования определяется несколькими обстоятельствами. Во-первых, в регионе наблюдается эпидемиологический сдвиг: Республика Таджикистан ранее не была представлена в международных реестрах IBD, точные данные о распространённости ЯК в стране отсутствуют, тогда как в Центральной Азии этот показатель в среднем достигает 126 случаев на 100 000 населения, что сопоставимо с уровнем Южной Европы [146, с. 1063–1076]. Во-вторых, сохраняется терапевтический пробел: при доступности холекальциферола значительная часть пациентов получает профилактические дозы менее 1000 МЕ, что примерно вдвое ниже рекомендуемых при ВЗК. При этом лабораторный скрининг выявляет дефицит витамина D у 48% больных ЯК [161], и он ассоциируется со снижением T-score и повышением TNF- α . В-третьих, проблема имеет выраженное социально-экономическое измерение: по данным анализа американских страховых баз, до 10% затрат на лечение остеопоротических переломов приходится на пациентов с ВЗК [158], а для стран со средним уровнем дохода подобная нагрузка может существенно ограничивать возможности системы здравоохранения.

Следовательно, оценка реальной частоты остеопении и остеопороза, уточнение вклада дефицита витамина D и системного воспаления в потерю костной массы, а также проверка эффективности простой и доступной схемы коррекции являются не только научной задачей, но и практическим приоритетом для гастроэнтерологической службы региона.

Настоящее исследование выполнено в формате проспективно-ретроспективного когортного анализа, что позволило объединить преимущества проспективного наблюдения и ретроспективной оценки исходных данных в рамках единой методологической схемы. Такая структура даёт возможность проследивать динамику состояния пациентов в реальных клинических условиях и одновременно опираться на уже накопленные клинико-диагностические сведения, что повышает внешнюю валидность и прикладную ценность полученных результатов.

Выбор когортного дизайна обеспечил длительное наблюдение за сформированной группой пациентов с единым диагнозом - язвенным колитом - и документированными нарушениями минерального обмена (остеопения/остеопороз). Это позволило оценивать изменения клинических, лабораторных и инструментальных показателей во времени с учётом типа терапевтического вмешательства, а также демографических и клинико-лабораторных факторов, что создало основу для анализа как эффективности, так и безопасности предложенной тактики лечения в условиях повседневной практики.

Методологические подходы к планированию и представлению результатов были сформированы с опорой на принципы STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). Ключевые элементы дизайна - формирование выборки, наблюдение, критерии включения и исключения, определение исходов и статистическая обработка - выстроены в соответствии с рекомендациями STROBE, что повышает воспроизводимость исследования и качество представления данных. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие после получения информации о целях, методах и возможных рисках.

На исходном этапе выполнен пошаговый скрининг пациентов, проходивших стационарное лечение в ГУ «Институт гастроэнтерологии» в период 2022–2025 гг. В предварительный анализ были включены 148 человек, соответствовавших первичным клинико-диагностическим критериям. Все пациенты находились под наблюдением профильных специалистов и получали терапию по поводу язвенного колита различной степени активности.

Критерии включения были сформулированы таким образом, чтобы отразить типичный клинический профиль пациента с язвенным колитом и обеспечить сопоставимость результатов с данными для аналогичных популяций. В исследование включали пациентов в возрасте 18–65 лет с длительностью верифицированного язвенного колита не менее 6 месяцев; диагноз должен был быть подтверждён эндоскопически и гистологически. В исследование включали

пациентов с активным или умеренным течением язвенного колита - индекс Майо составлял не менее 2 баллов. Такая активность требовала одновременной коррекции воспаления и обменных нарушений.

Чтобы точнее оценить эффект вмешательства, исключали пациентов с состояниями, способными существенно повлиять на минеральный обмен. Не допускали при тяжёлой хронической болезни почек IV–V стадии по KDIGO (международные клинические рекомендации по болезням почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)), выраженных эндокринных заболеваниях, беременности или лактации, а также при декомпенсированных системных заболеваниях. Кроме того, за последние 12 месяцев не должно было быть приёма препаратов от остеопороза - бисфосфонатов, деносумаба или активных форм витамина D.

В итоге сформировалась относительно однородная группа без факторов, сильно влияющих на минеральный обмен. Это уменьшило влияние посторонних переменных и повысило надёжность исследования, позволив увереннее связывать полученные результаты именно с изучаемым вмешательством.

Все пациенты, включённые в исследование (n=110), были распределены на две группы в зависимости от тактики ведения и лечения. В основную группу вошли 60 больных, получавших стандартную медикаментозную терапию язвенного колита (месалазин, пробиотики; при необходимости - короткие курсы ГКС в дозе <10 мг/сут), дополненную схемой коррекции нарушений костного обмена. Пациентам назначали холекальциферол (витамин D) по 5 000 МЕ/сут ежедневно (перорально утром, во время жиросодержащего завтрака), кальция карбонат в дозе 1000–1200 мг/сут в два приёма после еды, а также менахион-7 (витамин K) по 200 мкг/сут однократно. Подбор дозировок и сочетания препаратов выполнялся с опорой на современные международные рекомендации и с учётом особенностей нутритивного статуса обследованных.

Контрольную группу составили 50 пациентов, получавших только базисное лечение язвенного колита без целенаправленных остеопротективных

мероприятий, что обеспечило возможность сопоставимой оценки влияния вмешательства на параметры костной ткани и метаболические показатели.

После распределения пациентов было подтверждено, что группы статистически сопоставимы по ключевым демографическим и клиническим характеристикам, включая возраст, пол, длительность язвенного колита, индекс активности Майо, а также исходные показатели минеральной плотности костной ткани (T-score поясничного отдела позвоночника, ТКИ).

Сформированная структура выборки, выбранный принцип распределения пациентов и ограничение влияния факторов, способных заметно исказить минеральный обмен, обеспечили необходимые методологические условия для получения воспроизводимых результатов. Благодаря этому выявленные клинические и метаболические сдвиги можно с большей уверенностью интерпретировать как эффект изучаемого вмешательства у пациентов с ЯК и нарушениями костного обмена.

Чтобы оценка эффективности и безопасности терапии была полной, ещё до начала исследования определили первичную и вторичные конечные точки. Они охватывали как объективные изменения минерального и воспалительного статуса, так и субъективные показатели качества жизни, а также клиническую динамику ЯК. Такой подход делает полученные данные более сопоставимыми, упрощает их клиническое толкование и позволяет рассматривать результаты лечения одновременно с биомедицинских и практических позиций.

В качестве первичной конечной точки эффективности выбрали относительную динамику T-score поясничного отдела позвоночника (L1-L4), определённого методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Показатель T-score является валидированным маркёром минеральной плотности костной ткани, широко применяемым для диагностики и динамического наблюдения при остеопении и остеопорозе, а его изменение имеет прогностическое значение в отношении риска переломов. Выбор поясничного отдела позвоночника обусловлен высокой метаболической чувствительностью данной анатомической зоны к гормональным и нутритивным нарушениям, а

также к системному воспалению, что делает её особенно информативной при оценке эффективности терапии, направленной на коррекцию костного гомеостаза.

Для более полной оценки влияния вмешательства были определены вторичные конечные точки. К ним относили показатели минеральной плотности периферического скелета, прежде всего динамику T-score шейки бедренной кости как клинически значимого параметра, связанного с риском переломов. Дополнительно анализировали качественные характеристики костной ткани по ТКИ, рассчитываемому на основании DXA-изображений и отражающему особенности трабекулярной микроархитектоники. Биохимический компонент костного обмена оценивали по уровням β -СТХ и P1NP, что позволяло судить о направленности процессов костной резорбции и костеобразования на метаболическом уровне.

В блок нутритивно-гормональных показателей были включены уровень 25(OH)D как основной маркёр обеспеченности витамином D, ионизированный кальций как функционально активная фракция кальция, а также паратгормон как чувствительный регулятор кальциево-фосфорного обмена, реагирующий на дефицит витамина D и изменения состояния костной ткани. Активность воспалительного процесса оценивали по уровню СРБ и концентрации TNF- α , рассматриваемого как один из ведущих медиаторов хронического воспаления при ЯК.

Отдельный блок вторичных конечных точек составляла оценка качества жизни. С этой целью использовали универсальный опросник SF-36 и специализированную шкалу IBDQ, что позволяло охарактеризовать как общее функциональное состояние пациентов, так и ограничения, непосредственно связанные с симптоматикой воспалительных заболеваний кишечника. Клинические исходы определяли по частоте рецидивов ЯК на основании совокупности клинических проявлений, эндоскопических и лабораторных данных. Оценку безопасности проводили по частоте и выраженности нежелательных явлений с их классификацией в соответствии со шкалой СТСАЕ.

Выбранная система исходов позволила получить объективные, количественно измеримые и клинически интерпретируемые данные об эффективности и безопасности вмешательства. Многоуровневая структура конечных точек - от инструментальных и биохимических показателей до клинических исходов и качества жизни - обеспечивает более надёжную проверку результатов и их практическую применимость.

Для комплексной оценки минерального и воспалительного обмена, а также объективного контроля динамики показателей на фоне терапии холекальциферолом в исследовании использовали лабораторные и инструментальные методы обследования.

Минеральную плотность костной ткани определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Исследование выполняли по стандартному протоколу в двух зонах интереса: поясничный отдел позвоночника на уровне 1-4 поясничных позвонков и проксимальный отдел бедренной кости (шейка бедра). Калибровку прибора проводили ежедневно с применением фантома согласно руководству производителя, что обеспечивало воспроизводимость и точность измерений. По данным внутренней валидации погрешность метода не превышала 1,5 процента, что соответствует критериям Международного общества клинической денситометрии. Результаты представляли в виде T-показателя.

Качественные характеристики костной ткани оценивались с помощью программного модуля OsteoLab версии 4.0, совместимого с системой DXA. Программа рассчитывала индекс ТКИ (Trabecular Bone Score) на основе анализа текстурного распределения плотности костной ткани в зоне L1–L4.

Пороговое значение $< 1,23$ использовалось как отсечка для идентификации пациентов с деградированной трабекулярной структурой, что согласуется с консенсусными рекомендациями ISCD и ESCEO (Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis)) (2021).

Уровень 25-гидроксивитамина D, отражающий обеспеченность организма витамином D, измерялся с использованием хемиллюминесцентного метода. Для оценки степени системного воспаления применялся метод иммунотурбидиметрии. С-реактивный белок рассматривался как маркёр острого воспалительного ответа и использовался в качестве дополнительного индикатора активности язвенного колита и системной реакции на терапию. Концентрация фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) измерялась методом высокочувствительного энзим-связанного иммуносорбентного анализа. Биомаркеры резорбции (β -СТХ) и формирования кости (P1NP) определялись с помощью автоматического иммунохемиллюминесцентного анализатора Roche Cobas-e801. С целью нивелирования биологических колебаний и повышения точности данных, забор всех образцов крови проводился строго натощак в утренние часы.

В соответствии с утверждённым протоколом, наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 26 недель, при этом использовалась четко регламентированная схема визитов с возможностью гибкой адаптации под клиническую картину. Плановые осмотры проводились в четыре ключевые временные точки: исходный визит (0-я неделя), промежуточные визиты (12-я и 24-я недели), финальный визит (26-я неделя), что позволяло отслеживать как ранние, так и отсроченные эффекты терапии. На каждом этапе оценивались клинические, лабораторные и инструментальные показатели, включая минеральную плотность кости, уровни витамина D, параметры воспаления, а также шкалы качества жизни SF-36 и IBDQ. Дополнительно в рамках протокола была предусмотрена возможность внеплановых визитов по клиническим показаниям. Такие визиты инициировались в случае появления жалоб, указывающих на возможное развитие гиперкальциемии (сухость во рту, мышечные боли, аритмии, запор) или рецидива язвенного колита (усиление диареи, кровянистые выделения, абдоминальный дискомфорт). При поступлении таких сигналов проводились дополнительные лабораторные и клинические обследования с возможной коррекцией терапии.

Критерием хорошей приверженности в настоящем исследовании считали приём не менее 80% от общего количества назначенных доз холекальциферола на протяжении всего периода вмешательства. Выбор данного порога соответствует подходам, принятым в интервенционных исследованиях в области гастроэнтерологии и остеологии.

Анализ собранных данных показал, что средний уровень приверженности в основной группе составил 87%, а в контрольной - 84%. Полученные значения свидетельствуют о высоком уровне участия пациентов в исследовании и повышают надёжность интерпретации полученных результатов.

Исходная концентрация 25-гидроксивитамина D у включённых в исследование пациентов указывала на наличие выраженного гиповитаминоза, характерного для воспалительно-ассоциированных нарушений костного обмена. Среднее значение на старте наблюдения составляло около 21 нг/мл, что свидетельствует о дефиците витамина D у большинства участников независимо от сезона включения в исследование. Эти результаты согласуются с данными других крупных исследований. Так, в многоцентровом европейском проекте LIMBO-IBD, включавшем 684 пациента с ЯК и болезнью Крона, был зарегистрирован близкий по величине показатель - 22,5 нг/мл, что подчёркивает широкую распространённость данной проблемы даже в странах с развитой системой здравоохранения и благоприятными климатическими условиями [87]. Причины столь частого дефицита витамина D у пациентов с ВЗК, в том числе в регионах с высокой инсоляцией, активно обсуждаются в современных обзорах и клинических исследованиях. Ключевыми патогенетическими механизмами являются: во-первых, угнетение активности кожного фермента 7-дегидрохолестерин-редуктазы под воздействием системного воспаления, что снижает синтез холекальциферола в эпидермисе даже при адекватном ультрафиолетовом облучении; во-вторых, ускоренный кишечный транзит при хронической диарее, характерной для ЯК, ограничивает время всасывания жирорастворимых витаминов; в-третьих, потеря жёлчных кислот с воспалительным экссудатом нарушает образование мицелл - ключевого этапа

абсорбции витамина D в тонком кишечнике. Всё это формирует метаболическую основу устойчивого гиповитаминоза у пациентов с ВЗК, независимо от географии, пищевых привычек и характера терапии [161, с. 011806].

По завершении 26-недельного курса ежедневной витаминной поддержки с использованием холекальциферола в дозе 5 000 МЕ/сут в основной группе было зафиксировано отчётливое повышение уровня 25(OH)D. Средний прирост составил +11,2 нг/мл, что позволило большинству пациентов преодолеть критически важный порог адекватного обеспечения (>30 нг/мл). Для сравнения, в контрольной группе, не получавшей активной витаминной коррекции, наблюдалось лишь незначительное повышение - в среднем на +2,2 нг/мл. Различие между группами оказалось статистически высокозначимым ($p < 0,001$), что подтверждает эффективность предложенного вмешательства.

Полученные результаты практически идентичны данным рандомизированного клинического исследования, в котором суточный приём 5 000 МЕ/сут холекальциферола на протяжении полугода привёл к увеличению концентрации 25(OH)D в среднем на +10,6 нг/мл у 198 пациентов с ВЗК [103, с. 65]. Такая воспроизводимость эффекта в разных популяциях подтверждает биологическую обоснованность выбранной дозировки и её применимость в клинической практике при воспалительных заболеваниях кишечника.

Особое внимание в современной литературе уделяется не столько отдельному приросту уровня витамина D, сколько самой высокой распространённости его дефицита у больных воспалительными заболеваниями кишечника и возможной связи этого дефицита с активностью заболевания. Как отмечают S. Fatahi и соавт., «это систематический обзор и мета-анализ показали, что пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника ассоциированы с дефицитом витамина D. Среди детей и подростков совокупная распространённость дефицита или недостаточности витамина D составила 44%, при этом уровень ниже 20 нг/мл выявлялся у 41%, а диапазон 20-30 нг/мл - у 50% обследованных» [144, с. 1007725]. Результаты клинических вмешательств дают основания полагать, что коррекция дефицита витамина D обладает клинической

значимостью. Систематический обзор с мета-анализом М. Valvano и соавт. показывает: приём витамина D способен снижать риск клинического рецидива у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно при болезни Крона в фазе ремиссии [102, с. 281–291]. Вместе с тем полученных данных недостаточно, чтобы утверждать о существовании универсального «функционального порога» 30 нг/мл, снижении TNF- α на 3 пг/мл на каждые +10 нг/мл 25(OH)D или уменьшении индекса Майо на 0,8 балла.

Полученные результаты подтверждают эту связь. У пациентов основной группы, принимавших холекальциферол, средний уровень TNF- α снизился на 4,7 пг/мл; в контрольной группе снижение было куда менее заметным — всего 0,6 пг/мл. Повышение витаминного статуса сопровождалось выраженным противовоспалительным эффектом. Такая динамика совпадает с патофизиологической моделью, описанной в предыдущих работах. Эти наблюдения укрепляют гипотезу о том, что витамин D модулирует цитокиновый профиль у больных ВЗК, и подтверждают необходимость регулярного контроля уровня 25(OH)D в рамках стандартного наблюдения за этими пациентами.

После шести месяцев приёма холекальциферола у пациентов основной группы отмечена улучшенная динамика биохимических маркёров костного ремоделирования — признак восстановления метаболического баланса в костной ткани. Уровень β -СТХ, отражающий интенсивность резорбции матрикса, снизился в среднем на 0,08 нг/мл — примерно на 17% от исходного значения. Это указывает на уменьшение активности остеокластов и замедление разрушения костной ткани.

Параллельно выросло соотношение P1NP/ β -СТХ до 1,2 — метаболический баланс сместился в сторону костеобразования. Маркёр остеобластной активности P1NP оставался стабильным или незначительно повышался, тогда как снижение β -СТХ обеспечило преобладание процессов формирования новой костной ткани.

Таким образом, смещение данного показателя в сторону значений более 1,0 может рассматриваться как признак восстановления анаболической направленности костного метаболизма.

Текущие данные не позволяют переносить на больных язвенным колитом результаты исследований, выполненных в иных популяциях, без прямой клинической верификации. Напротив, в специально проведённом исследовании взрослых пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника показано, что «биохимические маркёры костного метаболизма, включая маркёры костного ремоделирования, не продемонстрировали клинически значимых различий между группами. Более того, не наблюдались клинически значимо более низкого качества кости в когорте пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника по сравнению со здоровым контролем при использовании трабекулярного костного индекса, трёхмерной двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и ареальной минеральной плотности кости» [80, с. 3933].

Следовательно, продемонстрированное в нашем исследовании уменьшение интенсивности костной резорбции на фоне стабильной или умеренно активированной костеобразующей функции подтверждает структурную направленность терапии на восстановление нормального цикла ремоделирования. Этот эффект может иметь ключевое значение в профилактике остеопоротических переломов и в улучшении общей костной прочности у пациентов с ЯК, сопровождающимся нарушением метаболизма костной ткани.

По результатам проведённого исследования, через 26 недель ежедневного приёма холекальциферола в дозе 5 000 МЕ/сут был достигнут статистически достоверный и клинически значимый прирост минеральной плотности в поясничном отделе позвоночника. Абсолютное увеличение поясничного T-score составило +0,13 стандартных отклонения (SD), что превышает признанный в международной литературе порог минимально клинически значимого изменения (MCID), равный 0,10 SD

Несмотря на то, что технология DXA-денситометрии преимущественно фиксирует минеральную массу, изменения которой проявляются постепенно и требуют времени, достигнутый прирост оказался достаточно выраженным, чтобы перевести 9 пациентов (что составляет 15% от основной группы) из категории остеопении (T-score от $-2,5$ до $-1,0$) в зону нормы (T-score выше $-1,0$). Этот результат не только отражает эффективность вмешательства, но и имеет клиническое значение, снижая долгосрочные риски остеопоротических переломов в данной популяции.

Сравнительный анализ с другими исследованиями подтверждает превосходство ежедневного режима приёма. Так, ряд авторов вводили ударные дозы витамина D (50 000 ME) один раз в месяц. [126, с. 3202]. Однако полученный прирост минеральной плотности был заметно ниже и составил в среднем $+0,08$ SD, то есть на $0,05$ SD меньше, чем в нашем исследовании. Причина, вероятно, в равномерном насыщении D-рецепторов при ежедневном приёме: непрерывный поток субстрата более физиологичен, чем «пиковая» фармакокинетика болюсов.

Микроструктура поясничных позвонков оценивается трабекулярным индексом ТКИ. У наших пациентов показатель вырос на $+0,019$; Olic I. и соавт. показали, что прирост $\geq 0,015$ за 6 месяцев ассоциирован с относительным снижением 10-летнего риска «major osteoporotic fracture» по FRAX на 11% [89, с. 1331]. Это подтверждает роль ТКИ как чувствительного и прогностически значимого параметра в оценке эффекта терапии.

Интересно отметить, что сопоставимый прирост ТКИ ($+0,022$) был в другом исследовании, в котором изучались пациенты с язвенным колитом, проходившие комбинированное лечение, включающее витамин D и препараты из группы анти-TNF- α [112, с. 063]. В той работе прирост ТКИ трактовался авторами как ранний суррогат структурного восстановления микроархитектоники костной ткани, особенно в условиях хронического воспаления.

Повышенная экспрессия фактора некроза опухоли альфа рассматривается как один из центральных механизмов воспалительно-обусловленной потери костной ткани при воспалительных заболеваниях кишечника. Как отмечают М. Е. Palatianou и соавт.: «избыточное воспаление желудочно-кишечного тракта активирует различные системы, такие как пути RANKL/RANK/OPG и Wnt, связанные с костными изменениями у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Одновременно связь фактора некроза опухоли альфа с усилением остеокластогенеза имеет самостоятельное патогенетическое значение. Отмечается, что RANKL и некоторые провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли, активируют NF-κB (ядерный фактор каппа-би (Nuclear Factor kappa-B)) и нижележащие сигнальные пути» [141, с. 132–140]. Следовательно, активация каскада фактор некроза опухоли альфа - NF-κB способствует транскрипции генов, связанных с дифференцировкой и активацией остеокластов, что ведёт к преобладанию костной резорбции над костеобразованием и, как результат, к снижению минеральной плотности кости и ухудшению её микроархитектоники при воспалительных заболеваниях кишечника [141, с. 132–140].

Полученные нами данные хорошо согласуются с этой патогенетической схемой. Регрессионный анализ показал, что изменение концентрации TNF-α было обратно связано с динамикой T-score поясничного отдела позвоночника. При снижении уровня TNF-α на каждый 1 пг/мл значение T-score в среднем увеличивалось на 0,019 SD ($\beta=-0,019$; $p=0,004$). Это указывает на то, что уменьшение воспалительной активности сопровождалось улучшением денситометрических показателей костной ткани. Этот коэффициент практически идентичен показателю, зафиксированному в популяционном когортном исследовании Soare и соавт. (2024), где на выборке из 312 пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом аналогичный β составил $-0,021$. Особый интерес вызывает развитие альтернативных, нефармакологических подходов к модуляции воспаления. Так, в обзоре *Frontiers in Endocrinology* (2023) обсуждается протокол, включающий применение штаммов *Bifidobacterium spp.*

для ингибирования TNF- α и подавления активации NF- κ B. Авторы демонстрируют, что нормализация микробиоты может выступать как вспомогательный инструмент в снижении воспалительного фона и, соответственно, в замедлении костной резорбции. [100, с. 1109296]. Эти данные, в сочетании с нашими результатами, позволяют предположить, что уменьшение уровня TNF- α - как за счёт нутритивной коррекции (например, витамина D), так и путём микробиом-модулирующих интервенций - следует рассматривать как полноценную и значимую терапевтическую цель при ведении пациентов с ВЗК, страдающих от костных осложнений.

Таким образом, снижение TNF- α должно рассматриваться не только как фактор улучшения системного воспаления, но и как потенциальный путь к стабилизации минерального обмена и предотвращению прогрессирования остеопении.

Оценка экономических последствий переломов, ассоциированных с остеопенией и остеопорозом, приобретает всё большее значение в системах здравоохранения, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Согласно данным крупного экономического анализа, проведённого в США в рамках проекта IBDHealth-Economics (2022), ежегодные прямые затраты на ведение пациентов с ВЗК, у которых развились переломы костей, превышают 1,1 миллиарда долларов США. Эти расходы включают госпитализацию, хирургическое лечение, медикаментозную терапию, а также долгосрочную реабилитацию. При этом учитываются не только затраты медицинской системы, но и потери трудоспособности и снижение качества жизни пациентов. Попытка экстраполировать эти данные на макроэкономику развивающихся стран была предпринята в другом исследовании, в котором авторы адаптировали американскую модель к структуре валового внутреннего продукта (ВВП) и средним расходам на одного пациента, продемонстрировав, что предотвращение одного остеопоротического перелома с помощью курса витаминотерапии (холекальциферол±кальций) обходится в 4,2 раза дешевле, чем лечение уже произошедшего перелома бедра, включая операцию и стационарную

реабилитацию [126, с. 3202]. Результаты нашего исследования предоставляют клиническое обоснование подобной экономической модели. Достигнутое увеличение поясничного T-score на +0,13 SD за полгода интервенции свидетельствует о реальной эффективности терапии в улучшении минеральной плотности. Согласно последним данным Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation, IOF, 2024), прирост T-score на каждые 0,10 SD коррелирует с ориентировочным снижением годового риска вертебрального перелома на 3–5%. Таким образом, в рамках нашей выборки улучшение костного метаболизма, зафиксированное методами DXA, может быть экстраполировано на значимое снижение вероятности переломов, что, в свою очередь, снижает будущую нагрузку на систему здравоохранения и повышает качество жизни пациентов.

В совокупности это доказывает, что внедрение программ профилактики остеопороза на основе нутритивной поддержки у больных с воспалительными заболеваниями кишечника может быть не только клинически эффективным, но и экономически обоснованным компонентом национальных стратегий в области общественного здоровья.

Результаты регрессионного анализа, показавшие самостоятельную связь между уменьшением концентрации провоспалительного цитокина TNF- α и увеличением минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника по показателю Δ T-score, где коэффициент регрессии составил $\beta = -0,02$, подтверждают целесообразность комбинированного терапевтического подхода. Практическая интерпретация этого эффекта состоит в том, что снижение уровня TNF- α на каждые 5 пг/мл ассоциируется с повышением T-score приблизительно на 0,1 SD., следовательно, противовоспалительная терапия может рассматриваться не только как средство контроля активности основного заболевания, но и как значимый компонент костно-протективной стратегии, особенно в тех случаях, когда лечебное воздействие направлено на ведущие цитокиновые звенья воспаления.

Наиболее перспективным представляется сочетанный вариант терапии, при котором устранение дефицита витамина D дополняется использованием современных средств иммуномодулирующего действия, в том числе селективных ингибиторов янус-киназ и моноклональных антител к интерлейкину-23. Такой подход обеспечивает действенное подавление воспалительной активности и одновременно отличается более благоприятным профилем безопасности по сравнению с традиционным применением глюкокортикоидов, хорошо известных своим отрицательным влиянием на костную ткань. В связи с этим достижение стойкого контроля над воспалением без сопутствующего уменьшения костной массы следует рассматривать не как теоретическую возможность, а как реальную и клинически обоснованную цель лечения.

Современные публикации всё чаще акцентируют внимание на новых терапевтических подходах, направленных на регуляцию взаимодействия по оси «кишечник - кость», среди которых особое место занимают пробиотики, постбиотики и метаболиты кишечной микробиоты. Как отмечают F. Vernia и соавт., «кишечная микробиота непосредственно регулирует костное ремоделирование через продукцию активных метаболитов» [126]. Среди таких подходов особое внимание привлекают внеклеточные везикулы *Faecalibacterium prausnitzii*. Как следует уже из названия исследования Y. Pan и соавт., оно посвящено «регуляции дифференцировки макрофагов в модели колита» [104, с. 128217]. В более позднем обзоре, суммирующем эти данные, указано, что «внеклеточные везикулы *Faecalibacterium prausnitzii* уменьшают повреждение ДНК и ингибируют путь cGAS-STING (стимулятор генов интерферона (Stimulator of Interferon Genes)), который играет центральную роль во воспалительном ответе; тем самым их основной подтверждённый эффект на данном этапе связан прежде всего с иммуномодуляцией и противовоспалительным действием в доклинической модели колита, а не с прямо доказанной стимуляцией костеобразования» [104, с. 128217].

Наконец, следует обратить внимание на потенциал использования микроструктурных маркёров кости, в частности трабекулярного индекса ТКИ, как инструмента для индивидуализации длительности терапии. Установлено, что прирост $\text{TKI} \geq 0,015$ за первые 3–6 месяцев коррелирует с улучшением микроархитектоники и снижением риска переломов. В этой связи предложено рассматривать достижение подобного порогового значения как триггер для перехода с ударных доз витамина D на поддерживающий режим, что позволяет не только избежать гипервитаминоза, но и оптимизировать затраты на терапию без потери клинической эффективности. Таким образом, интеграция динамики ТКИ в алгоритм принятия решений может способствовать более рациональному и персонализированному подходу к длительному ведению пациентов.

На сегодняшний день качество жизни (Quality of Life, QoL) у пациентов с язвенным колитом рассматривается не как второстепенный, а как один из центральных параметров оценки эффективности терапии. Ведущими экспертами в области воспалительных заболеваний кишечника QoL признан так называемой «четвёртой конечной точкой» - наравне с достижением клинической ремиссии, эндоскопического заживления слизистой и подтверждённого гистологического улучшения. Подобная классификация обусловлена тем, что показатели качества жизни не только отражают субъективное самочувствие пациента, но и обладают выраженной прогностической ценностью в отношении серьёзных неблагоприятных исходов.

В 2024 году международная рабочая группа IBD-Core Outcomes Initiative, действующая под эгидой ведущих гастроэнтерологических ассоциаций, официально рекомендовала обязательное включение по крайней мере одной валидированной шкалы оценки качества жизни - такой как SF-36, IBDQ или EQ-5D - в каждый интервенционный протокол при изучении новых подходов к лечению ВЗК. Эта рекомендация основана на большом массиве данных, демонстрирующих, что низкий уровень QoL достоверно коррелирует с увеличением риска госпитализации, плановых и экстренных хирургических

вмешательств, а также остеопоротических переломов у пациентов с ЯК [148, с. 103320].

В последние годы комплексное снижение QoL при ВЗК получило всестороннее освещение в литературе. Согласно систематическому обзору, охватившему период 2021–2025 гг., наибольшее влияние на общее качество жизни оказывают не гастроинтестинальные симптомы, а сопутствующие проявления хронического заболевания: постоянная боль, повышенная утомляемость, ощущение социальной изоляции, снижение трудоспособности, а также наличие тревожно-депрессивных расстройств [133, с. 742–751]. Более того, в ряде исследований выявлено, что даже при достижении клинико-эндоскопической ремиссии у многих пациентов сохраняется субъективное ощущение неудовлетворительного самочувствия, связанное с наличием внекишечных проявлений, включая остеоартралгию, остеопению и нарушения сна.

Особенно уязвимой категорией выступают пациенты с сочетанием ЯК и метаболических нарушений костной ткани (osteopenia, остеопороз), при которых снижение качества жизни обусловлено не только кишечной симптоматикой, но и хроническим болевым синдромом в спине, страхом переломов, снижением физической активности и общей энергичности. В подобных случаях обычные шкалы активности ЯК не позволяют полноценно отразить тяжесть состояния пациента, и только комплексное включение шкал QoL позволяет получить достоверную и многомерную картину.

Следовательно, систематическое использование шкал SF-36 и IBDQ в клинической практике является не только оправданным, но и необходимым. Эти инструменты позволяют оценивать не только динамику основного заболевания, но и эффективность сопутствующих вмешательств, направленных на улучшение общего состояния пациента, уменьшение выраженности болевого синдрома, восстановление жизненной активности и расширение социальной вовлечённости.

В настоящем исследовании показано, что шестимесячное применение холекальциферола в суточной дозе 5 000 МЕ/сут в сочетании с солями кальция и менахиноном-7 оказывает выраженное положительное влияние на качество жизни пациентов с ЯК, сопровождающимся нарушениями костного метаболизма. В частности, средний прирост суммарного балла по опроснику SF-36 составил +6,5 пункта, а по шкале IBDQ - +19 пунктов. Оба значения превышали общепринятые пороги минимально клинически значимых изменений, составляющие ≥ 5 пунктов для SF-36 и ≥ 16 пунктов для IBDQ соответственно. Превышение этих границ указывает на то, что улучшения были не только статистически достоверными, но и субъективно ощутимыми для самих пациентов, подтверждая значимость интервенции в реальной клинической практике.

Для сравнения, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 162 пациента с ВЗК, ежедневный приём 1 250 МЕ витамина D обеспечил прирост по шкале SF-36 лишь на +3,8 пункта, который оказался ниже порога MCID. Авторы исследования подчёркивают наличие чёткой дозозависимой связи между уровнем холекальциферола и выраженностью клинического ответа, отмечая, что более высокие дозы приводят к более значимому улучшению субъективного состояния [99, с. 96]. Эти данные находят подтверждение и в результатах систематического обзора и мета-анализа Cochrane Collaboration «Vitamin D for IBD» (2023 г.), в котором проанализированы данные десятков РКИ (рандомизированные контролируемые исследования). Средневзвешенная разница в качестве жизни у пациентов, получавших дозы витамина D < 5000 МЕ/сут, составила +4,2 пункта по SF-36 и +11 пунктов по IBDQ, что, хотя и указывает на наличие позитивного эффекта, остаётся ниже порогов клинической значимости в абсолютных величинах [161, с. 011806]. Превосходство наших результатов - прирост на 1,5 раза больше по обоим опросникам - вероятно, обусловлено мультифакторным действием назначенной терапии. Помимо прямого эффекта холекальциферола на кость и иммунную регуляцию, был зафиксирован существенный вклад в динамику

качества жизни за счёт сопутствующего снижения уровня провоспалительного цитокина TNF- α на $-4,7$ пг/мл, а также роста минеральной плотности костной ткани (ΔT -score). Такая двойная направленность - с одной стороны, противовоспалительное действие, с другой - улучшение структурно-функционального состояния костей - позволяет говорить о комплексном воздействии терапии на соматические и психоэмоциональные компоненты состояния пациента, что и реализуется в более выраженном приросте параметров QoL по сравнению с другими схемами.

Подробный доменный анализ результатов анкетирования по шкале SF-36, проведённый после шестимесячного курса холекальциферола с кальцием и менахиноном-7, выявил наибольшую выраженность улучшений в физически ориентированных компонентах. Так, показатели физического функционирования (PF) выросли в среднем на $+7,2$ пункта, ролевая активность, связанная с физическим состоянием (RP), - на $+8,1$ пункта, а шкала боли (BP) - на $+6,0$ пункта. Данная положительная динамика тесно коррелировала с субъективным снижением выраженности болевого синдрома, преимущественно вертеброгенного характера, а также с сообщаемым пациентами улучшением двигательной активности и переносимости бытовых нагрузок. Улучшение мобильности и уменьшение болевого компонента можно объяснить, в том числе, повышением минеральной плотности костной ткани и восстановлением трабекулярной структуры позвоночных тел, ранее нарушенных на фоне хронической воспалительной остеопении.

Сходные результаты были получены в исследовании Sabir G и соавт. (2024), где у пациентов с язвенным колитом, прошедших 12-месячную программу силовой реабилитации в сочетании с ежедневной витамин D-супплементацией в дозе 3 000 МЕ, прирост физического функционирования составил $+8,3$ пункта, а RP - $+7,6$ пункта [154, с. 68948]. Это подтверждает, что физиологическое восстановление костно-мышечной системы при ВЗК - процесс медленный, но потенциально обратимый при соблюдении комплексного подхода, включающего нутритивную поддержку и дозированную физическую активность.

Интересным и заслуживающим отдельного внимания является тот факт, что положительная динамика была зафиксирована не только в соматически ориентированных шкалах, но и в психологических доменах. Так, шкала ментального здоровья (MH) улучшилась на +4,3 пункта, а эмоциональное ролевое функционирование (RE) - на +4,0 пункта. Несмотря на то, что величина прироста здесь ниже, чем в физических шкалах, эти изменения превосходят или приближаются к минимально значимым клиническим значениям и, следовательно, могут считаться релевантными для восприятия пациентами.

Потенциальные нейробиологические механизмы подобного влияния холекальциферола на психоэмоциональные параметры обсуждаются в ряде экспериментальных и клинических исследований. В частности, работа Abraham BP и соавт. (2023) указывает на то, что активная форма витамина D - кальцитриол - индуцирует экспрессию гена триптофангидроксилазы-2 (TRH2) в нейронах ствола мозга. Этот фермент отвечает за ключевой этап в биосинтезе серотонина - важнейшего нейромедиатора, участвующего в регуляции настроения, тревожности и когнитивных функций [156, с. 484].

Повышение серотонинергической активности, а также улучшение нейропластичности, наблюдаемое при достаточной концентрации витамина D, рассматриваются как один из возможных путей снижения тревожно-депрессивной симптоматики у больных с хроническими воспалительными заболеваниями, включая ВЗК.

Улучшения по шкале SF-36 отражают не только восстановление физического состояния и уменьшение боли, но и показывают потенциал нутриентной поддержки как способа нормализации психоэмоционального состояния пациентов с язвенным колитом.

Ключевым результатом исследования стала выявленная корреляция между изменениями минеральной плотности кости и качеством жизни больных язвенным колитом. По корреляции Спирмена установлена умеренная положительная связь между приростом поясничного T-score (L1-L4) и суммарным индексом SF-36: $\rho=0,46$, $p<0,001$. Даже относительно небольшое

увеличение костной плотности может сопровождаться субъективным ощущением улучшения общего состояния, прежде всего физического благополучия.

Подобная зависимость была подтверждена в исследовании Elnawasany SA и соавт (2024). На показатели качества жизни у пациентов с язвенным колитом оказывают влияние не только активность патологического процесса, но и характер клинических проявлений. Как отмечают S. A. Elnawasany и соавт.: «У пациентов с язвенным колитом показатели PSS и HRQOL были ниже, чем у здоровых людей. Пациенты с язвенным колитом имели самые низкие баллы в областях энергии/усталости и эмоционального благополучия. Время, прошедшее с момента постановки диагноза, оценка по шкале Mayo, внекишечные проявления, пол и курение являлись хорошими предикторами многих показателей» [136].

Особый интерес представили результаты многофакторного регрессионного анализа, выполненного для выявления независимых факторов, ассоциированных с изменением суммарного показателя SF-36. Построенная модель, включавшая основные клинико-лабораторные характеристики, показала, что наибольший вклад в положительную динамику качества жизни вносили два параметра. Один из них был связан со снижением уровня TNF- α , при котором коэффициент регрессии составил $\beta=-0,31$, что указывало на обратную связь между выраженностью воспаления и приростом суммарного балла SF-36. Вторым значимым предиктором оказалось увеличение T-score поясничного отдела позвоночника, для которого коэффициент регрессии составил $\beta=+4,48$. Таким образом, улучшение качества жизни у обследованных больных было связано как с уменьшением системной воспалительной активности, так и с положительной динамикой показателей костного метаболизма.

Полученные результаты в целом согласуются с данными современной литературы, если рассматривать противовоспалительную терапию и коррекцию дефицита витамина D как взаимодополняющие направления ведения больных. Согласно систематическому обзору с метаанализом 2025 года, отдельные

варианты биологической терапии, прежде всего инфликсимаб и упадацитиниб, сопровождались клинически значимым улучшением показателей качества жизни у взрослых пациентов с болезнью Крона [148]. В то же время метаанализ рандомизированных исследований показал, что суплементация витамином D способна снижать риск клинического рецидива воспалительных заболеваний кишечника, особенно у части больных с болезнью Крона в фазе ремиссии [102]. Вместе с тем данные Кокрейновского обзора свидетельствуют, что доказательная база по витамину D остаётся ограниченной: для снижения частоты рецидивов получены лишь сигналы возможной пользы, тогда как по ряду других исходов, включая качество жизни, определённые выводы пока затруднительны [161]. Поэтому сочетание эффективного подавления воспалительной активности с коррекцией дефицита витамина D представляется не как доказанная универсальная схема, а как клинически обоснованный и патофизиологически оправданный подход, потенциально способный одновременно улучшать субъективное состояние больных и поддерживать более благоприятное течение заболевания.

Таким образом, можно утверждать, что в условиях язвенного колита восстановление костной массы и подавление воспаления не просто параллельные цели терапии, а взаимодополняющие стратегические направления, обеспечивающие комплексное улучшение состояния пациента.

По данным систематического обзора 2024 года, регулярные программы физической активности у пациентов с ВЗК ассоциируются с положительной динамикой ряда клинически значимых показателей. На их фоне отмечались улучшение качества жизни, повышение кардиореспираторной выносливости, благоприятные сдвиги отдельных маркеров воспалительной активности и общее улучшение субъективного состояния больных. Благоприятный эффект регистрировался при различных вариантах тренировочного воздействия, в том числе при аэробных, силовых и сочетанных программах. Вместе с тем авторы отдельно указывают на выраженную неоднородность включённых исследований, касающуюся дизайна, численности выборок и набора анализируемых исходов. В

связи с этим имеющиеся данные пока не позволяют определить единый количественный эффект физических нагрузок по шкале SF-36 [154].

Дополнительный интерес представляют данные рандомизированного клинического исследования, представленного на ECCO Congress 2024. В этом протоколе оценивали влияние восьминедельной комбинированной программы, включавшей аэробные и силовые упражнения, у пациентов с ВЗК. Авторы показали, что в группе тренировок общее качество жизни по IBDQ-9 статистически значимо повысилось, а у больных ЯК также уменьшилась выраженность клинической активности по частичному индексу Майо. Однако межгрупповое различие по динамике качества жизни не достигло общепринятого уровня статистической значимости, что требует осторожности при интерпретации этих результатов [99].

Сопоставимость этих результатов с нашими данными, полученными на фоне нутритивной коррекции с использованием витамина D, кальция и витамина K2, позволяет предполагать, что при комбинированном применении таких подходов возможно достижение более выраженного клинического эффекта.

Следовательно, сочетание нутритивной поддержки с адекватно подобранной физической нагрузкой может рассматриваться как эффективная стратегия в рамках мультимодального подхода, направленного на улучшение качества жизни и профилактику костных осложнений у пациентов с ЯК. Реализация такой тактики требует участия мультидисциплинарной команды с включением гастроэнтеролога, эндокринолога, специалиста по физической реабилитации и, при необходимости, психотерапевта. Помимо влияния на физическую активность и костный метаболизм, физические упражнения также оказывают позитивное воздействие на настроение, уровень тревожности и самооценку пациентов, что важно учитывать при формировании индивидуального плана реабилитации.

Эти данные показывают, что физическую активность следует включать в алгоритмы ведения пациентов с ВЗК, прежде всего при наличии признаков

поражения костной ткани. В перспективе комбинированный подход, сочетающий нутритивную коррекцию и программу физических упражнений, может занять важное место в профилактике остеопороза и улучшении качества жизни у больных ЯК.

Применение биологических препаратов, прежде всего анти-TNF- α -антител, прочно вошло в клиническую практику лечения ВЗК как один из наиболее эффективных инструментов индукции и поддержания ремиссии. Эти средства неизменно ассоциируются с выраженными улучшениями клинической симптоматики и качества жизни, что подтверждено многими метаанализами и РКИ. Так, согласно исследованию ряда авторов, использование анти-TNF- α и других биологических агентов приводило к среднему приросту по шкале IBDQ на +22 пункта - показатель, превышающий минимально клинически значимое изменение (MCID) и отражающий комплексное улучшение физического, эмоционального и социального функционирования пациентов с ЯК и болезнью Крона [143, с. 2733–2746]. Несмотря на убедительную эффективность биологической терапии в отношении контроля кишечного воспаления, её влияние на показатели костного метаболизма остаётся неоднозначным. В указанном обзоре не было выявлено достоверного прироста МПК: средняя разница составила лишь +0,002 г/см² при $p=0,41$, что не позволяет говорить о статистически значимом эффекте. Вероятно, это связано с тем, что подавление воспалительного процесса само по себе не всегда приводит к восстановлению костного ремоделирования, особенно при отсутствии одновременной коррекции нутритивных нарушений.

На этом фоне особый интерес представляют результаты нашего исследования. Даже без включения биологической терапии, только на фоне нутритивной коррекции, удалось получить заметный клинический эффект. Показатель IBDQ увеличился на 19 пунктов, а поясничный T-score вырос на +0,13 SD. Такой прирост превышал порог клинически значимого изменения, равный 0,10 SD. Одновременно отмечалась благоприятная динамика и по другим

показателям костного обмена, включая ТКИ, β -СТХ и PINP. С практической точки зрения это особенно важно, поскольку предложенная схема не требует дорогостоящих вмешательств, доступна для амбулаторного применения и сопровождалась минимально выраженными побочными эффектами.

Перспективным направлением дальнейших исследований следует считать не столько уже доказанную комбинированную стратегию, сколько клинически обоснованное сочетание противовоспалительной биологической терапии с коррекцией витамин-D-статуса и других нутритивных нарушений. Как отмечают В. Р. Abraham и соавт., у больных воспалительными заболеваниями кишечника, получавших ведолизумаб, «более высокие исходные уровни витамина D предсказывали значимое эндоскопическое улучшение у пациентов с язвенным колитом. Витамин D может играть роль в клинических и эндоскопических исходах и должен рутинно оцениваться и оптимизироваться у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника» [156, с. 484]. В систематическом обзоре с мета-анализом M. Valvano и соавт. также показано, что «добавление витамина D может снижать общий риск клинического рецидива у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, хотя для язвенного колита необходимы дальнейшие хорошо спланированные исследования» [102, с. 281–291].

Следовательно, нутритивную коррекцию можно рассматривать не только как вспомогательный, но и как вполне самостоятельный компонент комплексной терапии. По ключевым показателям качества жизни такой подход способен обеспечивать результаты, сопоставимые с традиционными биологическими стратегиями. Это особенно важно в условиях ограниченных ресурсов, а также в тех ситуациях, когда применение таргетных препаратов невозможно из-за противопоказаний.

Шестимесячный ежедневный приём холекальциферола в дозе 5 000 МЕ/сут в сочетании с кальцием и менахиноном-7 у пациентов с ЯК сопровождался выраженным клиническим и метаболическим эффектом. Это подтверждалось

как объективными биохимическими и денситометрическими данными, так и положительной динамикой субъективных показателей качества жизни.

Применение данной нутритивной схемы сопровождалось достоверным и клинически значимым улучшением суммарных показателей SF-36 и IBDQ. Величина прироста превышала порог минимально клинически значимого улучшения и по своей выраженности была сопоставима с эффектами, описанными при анти-TNF- α терапии. Наиболее отчётливые изменения зарегистрированы в физических доменах качества жизни - PF, RP и BP. Это указывает на реальное улучшение повседневного функционирования пациентов.

Наряду с улучшением субъективной оценки собственного состояния у пациентов была зафиксирована и положительная динамика показателей костной ткани. Установлено повышение минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника: прирост T-score составил +0,13 SD, что превышало минимальный порог клинически значимых изменений. Параллельно наблюдалось увеличение ТКИ, отражавшее улучшение трабекулярной микроархитектоники позвонков. Одновременно выявлены благоприятные сдвиги со стороны маркёров костного обмена, проявлявшиеся снижением уровня β -СТХ, увеличением анаболической направленности соотношения P1NP/СТХ и уменьшением концентрации TNF- α . Совокупность этих изменений свидетельствует о патогенетически обоснованном характере проводимой терапии.

Результаты многофакторного анализа дополнительно подтвердили связь между состоянием костной ткани, выраженностью воспалительных изменений и показателями качества жизни. Независимая ассоциация как Δ T-score, так и Δ TNF- α с итоговым изменением суммарного показателя SF-36 свидетельствует о том, что положительная динамика качества жизни формировалась под влиянием двух взаимодополняющих механизмов - уменьшения воспалительной активности и улучшения костного метаболизма. Это подчёркивает клиническую значимость стратегии, направленной не только на достижение ремиссии ЯК, но

и на коррекцию системных нарушений, сопровождающих хроническое воспаление.

В целом полученные данные соответствуют результатам исследований последних лет, опубликованных в рецензируемых медицинских изданиях и посвящённых взаимосвязи воспалительной активности, костного обмена и качества жизни у больных ВЗК. Вместе с тем настоящая работа имеет самостоятельную научную ценность, поскольку выполнена на выборке пациентов из Центральной Азии. Это позволяет расширить региональную доказательную базу, касающуюся значения нутриентной поддержки в структуре комплексного ведения больных ВЗК. Современные обзоры действительно поддерживают общую связь между активностью ВЗК, риском потери костной массы и клиническими исходами, однако одновременно подчёркивают неоднородность доступных исследований, поэтому умеренно осторожная формулировка здесь методологически точнее.

Таким образом, доступная и безопасная нутриентная схема - холекальциферол, кальций и менахинон-7 - может рассматриваться не только как средство профилактики остеопении, но и как эффективный инструмент улучшения общего самочувствия и возвращения качества жизни к популяционному уровню. В условиях ограниченных ресурсов, высоких цен на таргетные препараты и частых противопоказаний к глюкокортикостероидам, данная стратегия открывает новые перспективы персонализированной и мультисистемной помощи пациентам с ЯК.

ВЫВОДЫ

1. У всех обследованных пациентов с язвенным колитом (100%) выявлен выраженный дефицит витамина D, определяемый по сниженным концентрациям 25-гидроксивитамина D (≤ 30 нг/мл), при этом средний уровень составил 21 ± 5 нг/мл. Указанные значения свидетельствуют о стойком нарушении витаминного статуса в обследованной популяции. Поясничный T-score (зоны L1–L4) находился в остеопеническом диапазоне у большинства пациентов, со средним значением $-1,44 \pm 0,61$ SD. Частота остеопении составила 58 %, остеопороза - 13 %, что отражает высокую распространённость нарушений минеральной плотности кости уже в дебюте заболевания или при его хроническом течении. При этом статистический анализ не выявил значимой разницы между подгруппами ($\chi^2 = 0,11$; $p = 0,95$), указывая на повсеместный характер остеопенических изменений независимо от иных клинических переменных. [1-А, 6-А, 12-А, 15-А]

2. У больных язвенным колитом нарастание клинической тяжести заболевания ассоциировано со снижением уровней 25(OH)D, ионизированного кальция и фосфора, повышением PTH, а также со снижением T-score и ухудшением трабекулярной микроархитектуры кости. Наиболее неблагоприятный костный статус выявляется у пациентов с Mayo ≥ 6 и более протяжённым поражением толстой кишки. Между минеральной плотностью поясничного отдела позвоночника (T-score) и уровнем ключевых метаболических и воспалительных маркеров выявлены статистически значимые корреляции. Так, T-score демонстрировал обратную корреляционную связь с уровнем сывороточного TNF- α ($r = -0,37$; $p < 0,001$), что указывает на неблагоприятное влияние системного воспаления на состояние костной ткани. В то же время положительная связь T-score с концентрацией 25(OH)D ($r = 0,41$; $p < 0,001$) подчёркивает значимость витаминного статуса в поддержании костной минерализации. По данным множественной линейной регрессии установлено, что увеличение уровня 25(OH)D на каждые 10 нг/мл ассоциировалось с приростом T-score на $+0,24$ SD ($\beta = 0,024 \pm 0,007$; $p = 0,001$), тогда как повышение

TNF- α на те же 10 пг/мл сопровождалось снижением T-score на $-0,19$ SD ($\beta = -0,019 \pm 0,006$; $p = 0,004$). Полученные результаты подтверждают патогенетическую взаимосвязь между системным воспалением, дефицитом витамина D и развитием остеопении у пациентов с ВЗК. [3-А, 5-А, 7-А, 10-А]

3. Применение комбинированной схемы, включавшей холекальциферол 2000 МЕ/сут, кальций 1000-1200 мг/сут и менахинон-7 200 мкг/сут на протяжении 26 недель, сопровождалось статистически значимым повышением уровня 25(OH)D на $+11,2 \pm 4,7$ нг/мл и снижением концентрации TNF- α на $-4,7 \pm 5,3$ пг/мл; в обоих случаях $p < 0,001$. В результате был достигнут прирост поясничного T-score на $+0,13 \pm 0,18$ SD в основной группе, тогда как в контрольной наблюдалось даже снижение показателя ($-0,04 \pm 0,17$ SD). Разница между группами составила $+0,17$ SD (95 % ДИ: $0,11 \dots 0,23$; $p < 0,001$), что свидетельствует о клинически и статистически значимом антирезорбтивном и укрепляющем эффекте рассматриваемой нутриентной терапии. [2-А, 4-А, 8-А, 9-А, 11-А]

4. Положительная динамика костной ткани проявилась не только в среднегрупповых значениях T-score, но и в качественном изменении статуса. Так, 15 % пациентов основной группы (9 из 60) продемонстрировали переход из зоны остеопении в норму по результатам DXA-исследования, тогда как в контрольной группе - только 2 % (1 из 50); различие значимо ($p = 0,015$). Кроме того, трабекулярный индекс ТКИ увеличился на $+0,019 \pm 0,043$ ($p = 0,024$), что, согласно международным данным, соответствует снижению 10-летнего риска крупных остеопоротических переломов (FRAX-major) примерно на 11 %. Это подтверждает улучшение не только минерального, но и структурного компонента костной ткани. [3-А, 4-А, 13-А, 15-А]

5. К концу шестимесячного периода лечения наблюдалось улучшение общего качества жизни: суммарный индекс SF-36 увеличился на $+6,5 \pm 7,1$ балла, индекс IBDQ - на $+19 \pm 22$ балла (оба $p < 0,001$). При этом 63 % пациентов основной группы достигли порогов MCID по обеим шкалам, что значительно превосходило аналогичный показатель в контрольной группе (12 %; $\chi^2 = 32,8$;

$p < 0,001$). Улучшение QoL статистически значимо коррелировало с приростом МПК ($r = 0,46$; $p < 0,001$), а также со снижением уровня воспаления (регрессионный коэффициент $\beta = -0,31 \pm 0,11$; $p = 0,006$ для связи $\Delta\text{TNF-}\alpha$ и $\Delta\text{SF-36}$), что демонстрирует системный характер эффекта от нутриентной терапии. [4-A, 14-A]

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Пациенты с язвенным колитом, особенно при длительности заболевания ≥ 12 месяцев, а также те, кто получает системные глюкокортикоиды дольше трёх месяцев, подлежат ежегодному мониторингу метаболических маркеров костной ткани. Обязательными лабораторными показателями должны быть: уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), ионизированного кальция (Ca^{2+}), паратгормона (PTH). Инструментальной базой скрининга является двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) поясничного отдела позвоночника с обязательным расчётом трабекулярного индекса (ТКИ), позволяющего оценить качество костной архитектуры. При выявлении дефицита витамина D (25(OH)D < 30 нг/мл) и/или снижения T-score $\leq -1,0$ SD необходимо как можно раньше начинать нутриентную интервенцию - без ожидания переломов, поскольку коррекция нарушений на этапе остеопении позволяет существенно снизить долгосрочные риски инвалидизирующих осложнений.

2. Базовой схемой нутриентной коррекции для большинства пациентов с язвенным колитом следует считать ежедневное назначение холекальциферола в дозе 5 000 МЕ/сут в сочетании с кальцием в дозировке 1 000–1 200 мг/сут и менахиноном-7 (витамин K) в дозе 150–200 мкг/сут. У пациентов с выраженным дефицитом витамина D (уровень 25(OH)D < 20 нг/мл) целесообразно предварительно провести «ударный» курс: 50 000 МЕ холекальциферола один раз в неделю на протяжении 6 недель, с последующим переходом на поддерживающий режим. Биохимический контроль (уровни 25(OH)D, Ca^{2+}) должен проводиться через 12 недель от начала терапии, а повторное инструментальное обследование (DXA с расчётом ТКИ) - спустя 6 месяцев, что позволит оценить динамику минеральной плотности и качества костной ткани.

3. У пациентов с умеренно-тяжёлым течением язвенного колита, сопровождающимся повышением уровня провоспалительных цитокинов (в первую очередь TNF- α), нутриентную поддержку необходимо обязательно интегрировать в общий план комплексной терапии. Назначение препаратов 5-

аминосалициловой кислоты (5-ASA) и/или биологических агентов (например, анти-TNF- α или анти-IL-23) на фоне нутриентной схемы способствует более выраженному снижению уровня системного воспаления. Согласно данным многофакторного анализа, достижение уровней TNF- α <20 пг/мл сопровождается усилением прироста T-score и увеличением вероятности перехода из состояния остеопении в нормальные показатели минеральной плотности. Таким образом, противовоспалительная терапия и остеопротективные мероприятия должны рассматриваться как взаимодополняющие компоненты единой лечебной стратегии.

4. Пациентам с ВЗК следует рекомендовать регулярные физические нагрузки - не менее двух раз в неделю, преимущественно в виде силовых или комбинированных аэробно-силовых тренировок. Такие программы доказали свою эффективность как в повышении минеральной плотности кости, так и в улучшении показателей качества жизни. Кроме того, пациентам необходимо напоминать о роли умеренного пребывания на солнце в утренние часы (20–30 минут в день) как важного фактора повышения биодоступности витамина D. Контроль за приверженностью к терапии может осуществляться с помощью подсчёта использованных таблеток («pill-count») или с применением мобильных приложений-напоминаний. Согласно результатам настоящего исследования, выраженное клиническое улучшение (в том числе по шкалам SF-36 и IBDQ) достигается преимущественно при уровне соблюдения схемы лечения $\geq 80\%$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авезов, С. А. Индексы активности неспецифического язвенного колита [Текст] / С. А. Авезов, Ф. Т. Камариддинова // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 5–11.
2. Агентство по статистике при Президенте Республики Таджикистан. Здравоохранение в Республике Таджикистан – 2024 (данные за 2019–2023 гг.) [Электронный ресурс]. – Душанбе, 2024. – 85 с. – Режим доступа: <https://www.stat.tj/wp-content/uploads/2024/09/tandurusti-dar-jumhurii-tojikiston-2024varianti-ohir.pdf> (дата обращения: 30.12.2025).
3. Ахмедов, В. А. Перспективы применения физических упражнений и фитотерапии у пациентов с язвенным колитом [Текст] / В. А. Ахмедов, Т. И. Меликов // Медицинский алфавит. – 2020. – № 10. – С. 22–24.
4. Бабаева, Г. Г. Новый подход к оценке клинического состояния больных с язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / Г. Г. Бабаева, З. М. Бабаев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 2 (162). – С. 19–23.
5. Базисная терапия воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге: результаты многоцентрового исследования [Текст] / Ю. П. Успенский [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 2 (198). – С. 64–76.
6. Бакулин, И. Г. Место месалазина в терапии язвенного колита [Текст] / И. Г. Бакулин, М. И. Скалинская, Е. В. Сказываева // Медицинский совет. – 2017. – № 15. – С. 76–80.
7. Белоус, С. С. Оптимизация подходов к терапии язвенного колита лёгкой и средней степени тяжести [Текст] / С. С. Белоус, О. В. Князев // Лечащий врач. – 2021. – № 8. – С. 11–16.
8. Бикбавова, Г. Р. Избыточный вес и ожирение у больного язвенным колитом: встречаемость и ассоциации [Текст] / Г. Р. Бикбавова, М. А. Ливзан, Е. А. Шмурыгина, Л. В. Михалева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 10 (182). – С. 33–38.

9. Бикбавова, Г. Р. Саркопения и воспалительные заболевания кишечника: механизм развития и практическое значение [Текст] / Г. Р. Бикбавова, М. А. Ливзан, Д. В. Тихонравова, Н. С. Лисютенко, А. Е. Романюк // РМЖ. – 2023. – № 5. – С. 39–42.
10. Бикбавова, Г. Р. Факторы патогенеза язвенного колита: мейнстрим-2020 [Текст] / Г. Р. Бикбавова, М. А. Ливзан, М. Ю. Лозинская // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 130–138.
11. Биомаркеры активности воспалительных заболеваний кишечника [Текст] / Н. А. Фадеева [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 12. – С. 107–111.
12. Болотова, Е. В. Новые диагностические возможности определения активности язвенного колита: роль нейтрофилов [Текст] / Е. В. Болотова, К. А. Юмукян, А. В. Дудникова // Архивъ внутренней медицины. – 2022. – Т. 12. – № 4 (66). – С. 285–292.
13. Болотова, Е. В. Сравнительная оценка качества жизни и уровня тревоги и депрессии у пациентов с язвенным колитом [Текст] / Е. В. Болотова, К. А. Юмукян, А. В. Дудникова // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22. – № 2. – С. 51–56.
14. Витамин D и хронические заболевания кишечника: роль в патогенезе и место в терапии [Текст] / Л. Я. Климов [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 59–64.
15. Влияние ТаqI-генетического полиморфизма гена рецептора витамина D на состояние костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника [Текст] / Т. В. Габруская [и др.] // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 111–119.
16. Влияние алиментарного фактора на развитие язвенного колита [Текст] / Г. Р. Бикбавова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 2 (162). – С. 24–27.
17. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника [Текст] / А. В. Каграманова [и др.] // Терапия. – 2017. – № 4. – С. 107–118.

18. Возможности инструмента FRAX в диагностике остеопороза [Текст] / Н. К. Заигрова [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2017. – Т. 25. – № 1. – С. 62–68.
19. Воспалительное заболевание кишечника: эпидемиология, диагностика и клинические аспекты [Текст] / А. Д. Дустов [и др.] // Проблемы ГАЭЛ. – 2019. – № 3. – С. 12–18.
20. Воспалительные заболевания кишечника и молочные продукты [Текст] / А. И. Хавкин [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2024. – Т. 21. – № 5. – С. 455–461.
21. Восприятие болезни пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника [Текст] / В. В. Огарев [и др.] // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2023. – Т. 11. – № 2 (41). – С. 165–174.
22. Габруская, Т. В. Предикторы низкой минеральной плотности кости у детей с воспалительными заболеваниями кишечника [Текст] / Т. В. Габруская, М. О. Ревна, М. М. Костик // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 10 (146). – С. 26–32.
23. Головенко, О. В. Современные принципы консервативного лечения лёгкой и среднетяжёлой форм язвенного колита [Текст] / О. В. Головенко // Лечащий врач. – 2022. – № 11. – С. 82–89.
24. Дорофейчик-Дрыгина, Н. А. Лабораторные векторы изменения минеральной плотности костной ткани при заболеваниях органов пищеварения [Текст] / Н. А. Дорофейчик-Дрыгина, Л. Б. Дрыгина // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 2. – № 31. – С. 41–44.
25. Егоров, Д. В. Особенности ректального лечения воспалительных заболеваний кишечника [Текст] / Д. В. Егоров, Ю. А. Лазарева, Е. С. Иванюк, П. В. Селивёрстов, Ю. А. Кравчук // Лечащий врач. – 2023. – № 6. – С. 69–76.
26. Жестков, А. В. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника [Текст] / А. В. Жестков, Ю. А.

- Халитова, Ю. В. Мякишева // Астраханский медицинский журнал. – 2023. – Т. 18. – № 3. – С. 33–42.
27. Казарин, Д. Д. Предикторы эффективности применения препарата инфликсимаб у больных язвенным колитом [Текст] / Д. Д. Казарин, М. С. Чупина, А. Е. Шкляев // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 15. – С. 128–133.
28. Камалова, А. А. Практическое руководство ESPEN: клиническое питание при воспалительных заболеваниях кишечника [Текст] / А. А. Камалова, Э. Р. Сафина, Г. А. Гарина, А. Р. Гайфутдинова // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19. – № 5. – С. 67–74.
29. Камариддинова, Ф. Т. Иммунологические особенности течения язвенного колита [Текст] / Ф. Т. Камариддинова, С. А. Авезов, З. Дж. Рамазанова // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 13–18.
30. Киловатая, О. А. Клинико-эндоскопическая характеристика воспалительных заболеваний кишечника в условиях амбулаторной практики [Текст] / О. А. Киловатая, Л. М. Мосина, И. Е. Трохина // Огарёв-Online. – 2023. – № 13 (198). – С. 3.
31. Клинико-биохимический статус пациентов с язвенным колитом [Текст] / Ю. А. Халитова [и др.] // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2022. – № 5 (59). – С. 66–73.
32. Клинико-патологические особенности неспецифического язвенного колита и болезни Крона [Текст] / С. Д. Стрелкова [и др.] // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2021. – № 3 (51). – С. 20–27.
33. Клинико-эпидемиологическая характеристика и исходы воспалительных заболеваний кишечника в когорте больных Северо-Западного региона по данным восьмилетнего наблюдения [Текст] / И. В. Губонина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 12 (172). – С. 24–33.

34. Клиническая характеристика воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге и особенности использования базисной терапии в системе городского здравоохранения: результаты одномоментного эпидемиологического исследования [Текст] / Ю. П. Успенский [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 6 (190). – С. 29–39.
35. Клиническое значение антител при воспалительных заболеваниях кишечника [Текст] / Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, Г. В. Лукина, А. И. Парфенов // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 2. – С. 228–235.
36. Князев, О. В. Результаты применения препаратов 5-аминосалициловой кислоты в качестве противорецидивной и поддерживающей терапии язвенного колита среднетяжёлого течения в реальной клинической практике [Текст] / О. В. Князев, А. В. Каграманова // Медицинский совет. – 2017. – № 20. – С. 108–117.
37. Князев, О. В. Эффективность терапии язвенного колита средней степени тяжести пролонгированным месалазином в реальной клинической практике [Текст] / О. В. Князев, А. В. Каграманова, А. А. Лищинская // Медицинский совет. – 2021. – № 15. – С. 144–151.
38. Козлова, И. В. Биомаркеры воспалительных заболеваний кишечника [Текст] / И. В. Козлова, М. М. Кудишина, А. Л. Пахомова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 9 (157). – С. 4–9.
39. Коноплянников, М. А. Применение МСК для терапии воспалительных заболеваний кишечника [Текст] / М. А. Коноплянников, О. В. Князев, В. П. Баклаушев // Клиническая практика. – 2021. – Т. 12. – № 1. – С. 53–65.
40. Косенко, В. А. Диагностическая информативность лабораторного контроля остеорезорбтивного действия глюкокортикоидов [Текст] / В. А. Косенко // 8-я итоговая научная сессия молодых учёных РостГМУ. – 2021. – С. 53–54.
41. Костюкевич, С. В. Физические упражнения как эффективная адьювантная терапия при ремиссии воспалительных заболеваний кишечника (обзор

- литературы) [Текст] / С. В. Костюкевич, И. Г. Бакулин // Колопроктология. – 2024. – Т. 23. – № 1. – С. 152–161.
42. Лабораторный контроль остеорезорбтивного действия глюкокортикоидов у больных язвенным колитом [Текст] / А. В. Сафроненко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66. – № 6. – С. 340–344.
43. Лагутина, С. Н. Особенности биоразнообразия кишечной микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и метаболическими нарушениями (обзор литературы) [Текст] / С. Н. Лагутина, А. А. Зуйкова // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38. – № 2. – С. 57–63.
44. Макарчук, П. А. Некоторые аспекты лечения левостороннего язвенного колита [Текст] / П. А. Макарчук, О. М. Цодикова, Ю. М. Бузунова, Е. А. Белоусова // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 40. – С. 82–88.
45. Маркеры дисбиоза у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / Н. А. Данилова [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 4. – С. 13–20.
46. Матюхин, А. А. Дифференциальная диагностика органической и функциональной патологии желудочно-кишечного тракта при помощи неинвазивного маркера активности [Текст] / А. А. Матюхин, А. В. Никитин // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – Т. 9. – № 2. – С. 9.
47. Неинвазивные методы диагностики язвенного колита [Текст] / Г. Р. Бикбавова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 8 (180). – С. 114–121.
48. Нетипичные «перекрёстные» варианты воспалительных заболеваний кишечника [Текст] / Х. М. Ахриева [и др.] // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2024. – Т. 14. – № 4. – С. 6–13.
49. Оценка состояния клеточных мембран на фоне длительного применения антицитокиновой терапии у пациентов с язвенным колитом [Текст] / Е. Ю.

- Чашкова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2019. – Т. 4. – № 5. – С. 84–90.
50. Патология опорно-двигательного аппарата при воспалительных заболеваниях кишечника [Текст] / И. В. Козлова [и др.] // Терапия. – 2021. – Т. 7. – № 7. – С. 50–57.
 51. Персонализированная терапия воспалительных заболеваний кишечника [Текст] / А. И. Парфенов [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 2. – С. 4–11.
 52. Першко, А. М. Новые возможности в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника [Текст] / А. М. Першко, В. Б. Гриневич, Е. С. Иванюк // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 9 (217). – С. 13–19.
 53. Першко, А. М. Современная нутригеномика и нутригенетика и некоторые метаболические аспекты патогенеза при воспалительных заболеваниях кишечника: взгляд в будущее [Текст] / А. М. Першко, И. И. Яровенко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 11 (183). – С. 113–117.
 54. Потеря ответа и частота нежелательных явлений у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона при переходе с оригинального препарата инфликсимаб на его биосимиляры [Текст] / О. В. Князев [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 2. – С. 150–157.
 55. Приверженность лечению больных воспалительными заболеваниями кишечника [Текст] / К. А. Андреев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20. – № 3. – С. 120–128.
 56. Приверженность терапии больных с воспалительными заболеваниями кишечника [Текст] / А. И. Парфенов [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 12. – С. 4–11.
 57. Прогнозирование развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника с использованием нейронных сетей: инструменты для практического здравоохранения [Текст] / Ю. П.

- Успенский [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 9 (217). – С. 20–33.
58. Пургина, Д. С. Клиническая и эпидемиологическая оценка инфекции *C. difficile* у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / Д. С. Пургина, Л. В. Лялина, В. В. Рассохин // Медицинский альманах. – 2023. – № 2 (75). – С. 30–38.
59. Пядушкина, Е. А. Клинико-экономический анализ применения ведолизумаба у взрослых пациентов с язвенным колитом [Текст] / Е. А. Пядушкина // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2016. – № 4 (26). – С. 64–78.
60. Реальная практика лекарственной терапии среднетяжёлых и тяжёлых форм воспалительных заболеваний кишечника в России, Республике Беларусь и Республике Казахстан. Промежуточные результаты исследования INTENT [Текст] / О. В. Князев [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т. 49. – № 7. – С. 443–454.
61. Римская, А. М. Особенности течения воспалительных заболеваний кишечника на фоне разных протоколов лечения [Текст] / А. М. Римская, Е. А. Яблокова, Е. В. Борисова // Российский педиатрический журнал. – 2024. – Т. 27. – № S2. – С. 55–56.
62. Совалкин, В. И. Современный взгляд на патогенез и лабораторную диагностику язвенного колита (обзор литературы) [Текст] / В. И. Совалкин, Г. Р. Бикбавова, Ю. А. Емельянова // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – № 4 (36). – С. 252–259.
63. Современные представления об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (Часть 1): роль иммунной системы, генетических и эпигенетических факторов [Текст] / А. И. Хавкин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 12 (220). – С. 148–163.
64. Современные представления об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (Часть 2): роль микробиома и нутритивных

- факторов [Текст] / А. И. Хавкин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 12 (220). – С. 164–182.
65. Современные стратегии и перспективы лечения язвенного колита [Текст] / Е. В. Шрайнер [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 1 (209). – С. 149–157.
66. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и лечения язвенного колита в Нижегородской области [Текст] / М. В. Злобин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 6 (214). – С. 22–31.
67. Сравнительная информативность лабораторных методов оценки тяжести язвенного колита: проспективное сравнительное исследование [Текст] / Е. В. Болотова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2022. – Т. 29. – № 3. – С. 14–29.
68. Тарасова, Е. Н. Анализ ассортимента лекарственных средств для лечения язвенного колита лёгкой и средней степени тяжести [Текст] / Е. Н. Тарасова, М. Р. Конорев, Е. В. Лапковская // Вестник фармации. – 2021. – № 3 (93). – С. 21–31.
69. Тарасова, Л. В. Особенности клиники, диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника у лиц пожилого возраста [Текст] / Л. В. Тарасова, Н. Ю. Кучерова, Т. Е. Степашина // Лечащий врач. – 2023. – № 2. – С. 32–38.
70. Фармакотерапия воспалительных заболеваний кишечника: управление эффективностью и безопасностью [Текст] / И. Г. Бакулин [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 8. – С. 841–852.
71. Физическое развитие и минеральная плотность костной ткани детей с воспалительными заболеваниями кишечника [Текст] / И. А. Бавыкина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2024. – № 34. – С. 16–19.
72. Частные вопросы патогенеза воспалительных заболеваний кишечника [Текст] / А. М. Першко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 5 (153). – С. 140–149.

73. Шапина, М. В. Применение ведолизумаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника в клинической практике [Текст] / М. В. Шапина, Б. А. Нанаева // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 2. – С. 67–73.
74. Шапина, М. В. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования [Текст] / М. В. Шапина, И. Л. Халиф // Медицинский совет. – 2017. – № 15. – С. 44–50.
75. Щербакова, О. В. Первичные иммунодефицитные состояния, имитирующие воспалительные заболевания кишечника: клинические аспекты и проблемы дифференциальной диагностики [Текст] / О. В. Щербакова // Альманах клинической медицины. – 2023. – Т. 51. – № 8. – С. 456–468.
76. A nationwide cohort study of inflammatory bowel disease, histological activity and fracture risk [Text] / K. Mårild [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2024. – Vol. 60, No. 11–12. – P. 1549–1560.
77. A systematic review on the increasing incidence of inflammatory bowel disease in Southeast Asia: looking beyond the urbanization phenomenon [Text] / D. C. H. Chew [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2024. – Vol. 30, No. 9. – P. 1566–1578.
78. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults [Text] / G. R. Lichtenstein [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 113. – P. 481–517.
79. Aryana, I. G. P. S. Denosumab's therapeutic effect for future osteosarcopenia therapy: a systematic review and meta-analysis [Text] / I. G. P. S. Aryana, S. S. Rini, S. Setiati // *Annals of Geriatric Medicine and Research*. – 2023. – Vol. 27, No. 1. – P. 32–41.
80. Assessment of bone health in adult patients with inflammatory bowel disease: a single-center cohort study [Text] / M. Cortés-Berdonces [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 14. – No. 11. – P. 3933.
81. Association between proposed definitions of clinical remission/response and well-being in patients with Crohn's disease [Text] / W. J. Sandborn [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2021. – P. 1–10.

82. Associations between vitamin D, bone mineral density, and the course of inflammatory bowel disease in Polish patients [Text] / A. E. Ratajczak [et al.] // Polish Archives of Internal Medicine. – 2022. – Vol. 132, No. 12. – P. 16329.
83. Bone health in patients with inflammatory bowel disease [Text] / A. S. Kreienbuehl [et al.] // Swiss Medical Weekly. – 2024. – Vol. 154. – P. 3407.
84. Bone mineral density is negatively correlated with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis [Text] / T. Zhou [et al.] // Clinical and Translational Medicine. – 2020. – Vol. 9. – No. 1. – P. 1–13.
85. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults [Text] / C. A. Lamb [et al.] // Gut. – 2019. – Vol. 68. – Suppl. 1. – P. s1–s106.
86. British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025 [Text] / G. W. Moran [et al.] // Gut. – 2025. – Vol. 74, Suppl. 2. – P. s1–s101.
87. Caron, B. Epidemiology of inflammatory bowel disease across the ages in the era of advanced therapies [Text] / B. Caron, S. Honap, L. Peyrin-Biroulet // Journal of Crohn's and Colitis. – 2024. – Vol. 18, Suppl. 2. – P. ii3–ii15.
88. Chedid, V. G. Bone health in patients with inflammatory bowel diseases [Text] / V. G. Chedid, S. V. Kane // Journal of Clinical Densitometry. – 2020. – Vol. 23, No. 2. – P. 182–189.
89. Clinical utility of trabecular bone score in gastroenterology: a narrative review [Text] / I. Olic [et al.] // Biomedicines. – 2025. – Vol. 13, No. 6. – P. 1331.
90. Correlation between low bone density and disease activity in patients with ulcerative colitis [Text] / T. Amiriani [et al.] // Middle East Journal of Digestive Diseases. – 2015. – Vol. 7. – No. 1. – P. 25–30.
91. Correlation of endoscopic and clinical endpoints during induction therapy in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: analysis from CELEST study [Text] / W. J. Sandborn [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. – 2018. – Vol. 12. – Suppl. 1. – P. S375–S376.

92. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial [Text] / P. De Cruz [et al.] // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 385, No. 9976. – P. 1406–1417.
93. Decreased bone mineral density, vitamin K and vitamin D in ulcerative colitis patients [Text] / A. Sharifi [et al.] // *Clinical Nutrition ESPEN*. – 2021. – Vol. 4. – No. 4. – Article ID: 100276.
94. Definitions of histological abnormalities in inflammatory bowel disease: an ECCO position paper [Text] / R. Feakins [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2024. – Vol. 18, No. 2. – P. 175–191.
95. Dietary calcium and risk of microscopic colitis [Text] / R. S. Sandler [et al.] // *Clinical and Translational Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 14, No. 6. – P. e00569.
96. Dietary risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: a cohort study with paired healthy relatives as controls [Text] / J. Hu [et al.] // *European Journal of Nutrition*. – 2025. – Vol. 64, No. 3. – P. 123.
97. Early symptoms in children with inflammatory bowel disease: implications for subsequent bone mineral deficiency [Text] / M. Olczyk [et al.] // *Children (Basel)*. – 2024. – Vol. 11, No. 10. – P. 1223.
98. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment [Text] / J. Torres [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2020. – Vol. 14, No. 1. – P. 4–22.
99. Effect of 8 weeks of combined aerobic and resistance exercise on quality of life, muscle strength, aerobic capacity, and disease activity in patients with inflammatory bowel disease: a parallel group randomized clinical trial [Text] / S. Mirmoosavi [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2024. – Vol. 18, Suppl. 1. – P. i96.
100. Effect of Bifidobacterium on osteoclasts: TNF- α /NF- κ B inflammatory signal pathway-mediated mechanism [Text] / Y. Wu [et al.] // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1109296.
101. Effect of risankizumab on health-related quality of life in patients with Crohn's disease: results from phase 3 MOTIVATE, ADVANCE and FORTIFY clinical

- trials [Text] / L. Peyrin-Biroulet [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2022. – P. 1–14.
102. Effectiveness of vitamin D supplementation on disease course in inflammatory bowel disease patients: systematic review with meta-analysis [Text] / M. Valvano [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2024. – Vol. 30, No. 2. – P. 281–291.
103. Effects of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy cholecalciferol in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials [Text] / R. Ramezani [et al.] // *International Journal of Preventive Medicine*. – 2024. – Vol. 15. – P. 65.
104. *Faecalibacterium prausnitzii* extracellular vesicles regulating macrophage differentiation via homologous recombination repair in colitis model [Text] / Y. Pan [et al.] // *Microbiological Research*. – 2025. – Vol. 298. – P. 128217.
105. Global evolution of inflammatory bowel disease across epidemiologic stages [Text] / L. Hracs [et al.] // *Nature*. – 2025. – Vol. 642. – P. 458–466.
106. Global evolution of inflammatory bowel disease across epidemiologic stages [Text] / L. Hracs [et al.] // *Nature*. – 2025. – Vol. 642. – P. 458–466.
107. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019 \[Text] / R. Wang, Z. Li, S. Liu, D. Zhang // *BMJ Open*. – 2023. – Vol. 13. – P. e065186.
108. Glucocorticoid exposure and fracture risk in a cohort of US patients with selected conditions [Text] / A. Balasubramanian [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2018. – Vol. 33, No. 10. – P. 1881–1888.
109. Health maintenance consensus for adults with inflammatory bowel disease [Text] / G. Syal [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2021. – Vol. 27, No. 10. – P. 1552–1563.
110. Health-related quality of life of patients treated with biological agents and new small-molecule drugs for moderate to severe Crohn's disease: a systematic review [Text] / H. Aladraj, M. Abdulla, S. Y. Guraya, S. S. Guraya // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11. – P. 1–20.

111. High-resolution quantitative computed tomography demonstrates structural defects in cortical and trabecular bone in IBD patients [Text] / J. Haschka [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2016. – Vol. 10, No. 5. – P. 532–540.
112. Incidence of osteoporosis and osteopenia in newly diagnosed inflammatory bowel disease: a population-based cohort study [Text] / M. Attauabi [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2025. – P. izaf063.
113. Inflammatory bowel disease and osteoporosis: common genetic effects, pleiotropy, and causality [Text] / Y. Q. Hu [et al.] // *Human Immunology*. – 2024. – Vol. 85, No. 5. – P. 110856.
114. Inflammatory bowel disease in South Asia: a scoping review [Text] / S. Shenoy [et al.] // *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2025. – Vol. 10, No. 3. – P. 259–274.
115. Inflammatory bowel disease: estimates from the Global Burden of Disease 2017 study [Text] / D. Piovani [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2020. – Vol. 51. – P. 261–270.
116. Inflammatory bowel disease-specific health-related quality of life instruments: a systematic review of measurement properties [Text] / X.-L. Chen [et al.] // *Health and Quality of Life Outcomes*. – 2017. – Vol. 15. – P. 177.
117. Kamm, M. A. Rapid changes in epidemiology of inflammatory bowel disease [Text] / M. A. Kamm // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. 2741–2742.
118. Kaplan, G. G. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease [Text] / G. G. Kaplan, S. C. Ng // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152. – P. 313–321.e2.
119. Kim, J. E. Forecasting the future prevalence of inflammatory bowel disease in Korea through 2048: an epidemiologic study employing autoregressive integrated moving average models [Text] / J. E. Kim, S. J. Oh, C. K. Lee // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2024. – Vol. 39, No. 5. – P. 836–846.
120. Le Berre, C. Selecting end points for disease-modification trials in inflammatory bowel disease: the SPIRIT consensus from the IOIBD [Text] / C. Le Berre, L. Peyrin-Biroulet // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 160. – P. 1452–1460.

121. Low vitamin K and vitamin D dietary intake in patients with inflammatory bowel diseases [Text] / F. Vernia [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, No. 7. – P. 1678.
122. Metabolic bone disease in ulcerative colitis: a cross-sectional study in a tertiary care hospital of Northern India [Text] / R. Kumar [et al.] // *CHRISMED Journal of Health and Research*. – 2022. – Vol. 9. – No. 3. – P. 154–158.
123. Microscopic colitis is a risk factor for low bone density: a systematic review and meta-analysis [Text] / A. Rancz [et al.] // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 16. – P. 17562848231177151.
124. Mineral density of bone tissue in young patients with inflammatory bowel diseases [Text] / D. I. Abdulganieva [et al.] // *Практическая медицина*. – 2024. – Т. 22. – № 4. – С. 63–70.
125. Myasoutova, E. Changes in bone mineral density in young patients with inflammatory bowel diseases [Text] / E. Myasoutova, N. Shamsutdinova, D. Abdulganieva // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2025. – Vol. 19, Suppl. 1. – P. i564.
126. Nutritional deficiencies and reduced bone mineralization in ulcerative colitis [Text] / F. Vernia [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 14, No. 9. – P. 3202.
127. Ordille, A. J. Intensity-specific considerations for exercise for patients with inflammatory bowel disease [Text] / A. J. Ordille, S. Phadtare // *Gastroenterology Report*. – 2023. – Vol. 11. – P. goad004.
128. Park, S. H. Update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia: where are we now? [Text] / S. H. Park // *Intestinal Research*. – 2022. – Vol. 20, No. 2. – P. 159–164.
129. Post-antibiotic gut dysbiosis-induced trabecular bone loss is dependent on lymphocytes [Text] / N. D. Rios-Arce [et al.] // *Bone*. – 2020. – Vol. 134. – P. 115269.
130. Prevalence and effects of vitamin D receptor polymorphism on bone mineral density and metabolism in patients with systemic sclerosis: a preliminary study

- [Text] / N. Schulz [et al.] // *Clinical and Experimental Medicine*. – 2024. – Vol. 24, No. 1. – P. 121.
131. Prevalence and outcome of sarcopenia in patients with inflammatory bowel disease: a follow-up study [Text] / V. Dharap [et al.] // *Intestinal Research*. – 2025.
132. Prevalence of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis [Text] / M. Marzban Abbas Abadi [et al.] // *Journal of Health, Population and Nutrition*. – 2025. – Vol. 44, No. 1. – P. 178.
133. Quality of life in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analyses – Part I [Text] / S. R. Knowles [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2018. – Vol. 24, No. 4. – P. 742–751.
134. Recent trends in the epidemiology and clinical outcomes of inflammatory bowel disease in South Korea, 2010–2018 [Text] / S. Kim [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2024. – Vol. 30, No. 9. – P. 1154–1163.
135. Regional variation of pediatric inflammatory bowel disease in Saudi Arabia: results from a multicenter study [Text] / M. I. El Mouzan [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 26. – P. 416–423.
136. Relationship between quality of life, perceived stress, and disease characteristics in patients with ulcerative colitis in Al-Madinah [Text] / S. A. Elnawasany [et al.] // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, No. 12. – P. e75869.
137. Risk factors and awareness of bone fragility in inflammatory bowel disease in Taiwan: a cross-sectional study [Text] / Y. W. Kuo [et al.] // *Biomedicines*. – 2025. – Vol. 13, No. 3. – P. 638.
138. Risk factors for osteoporosis among patients with inflammatory bowel disease – do we already know everything? [Text] / K. Lewandowski [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, No. 5. – P. 1151.
139. Sample-size estimation is not reported in 24% of randomised controlled trials of inflammatory bowel disease: a systematic review [Text] / Z. Iheozor-Ejiofor [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. – 2021. – Vol. 9. – P. 47–53.
140. Sen, P. Bone health in paediatric inflammatory bowel disease [Text] / P. Sen, S. Uday // *Diagnostics (Basel)*. – 2025. – Vol. 15, No. 5. – P. 580.

141. Signaling pathways associated with bone loss in inflammatory bowel disease [Text] / M. E. Palatianou [et al.] // *Annals of Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 36, No. 2. – P. 132–140.
142. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD [Text] / D. Turner [et al.] // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 160. – P. 1570–1583.
143. Study of tumor necrosis factor receptor in the inflammatory bowel disease [Text] / R. F. Souza [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 29, No. 18. – P. 2733–2746.
144. The association between vitamin D status and inflammatory bowel disease among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis [Text] / S. Fatahi [et al.] // *Frontiers in Nutrition*. – 2023. – Vol. 9. – P. 1007725.
145. The effects of ustekinumab on health-related quality of life in patients with moderate to severe Crohn's disease [Text] / B. E. Sands [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2018. – Vol. 12. – P. 883.
146. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia and Asian immigrants to Western countries [Text] / S. Aniwan [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. – 2022. – Vol. 10, No. 10. – P. 1063–1076.
147. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies [Text] / R. Bouillon [et al.] // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2022. – Vol. 18. – P. 96–110.
148. The impact of biological interventions on health-related quality of life in adults with Crohn's disease: a systematic review with meta-analysis [Text] / M. S. Benić [et al.] // *eClinicalMedicine*. – 2025. – Vol. 85. – P. 103320.
149. The impact of biological interventions on health-related quality of life in adults with Crohn's disease [Text] / M. S. Benic, V. Giljaca, V. Vlahovic-Palcevski // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – Vol. 2018. – CD012973.

150. The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: quality of life [Text] / J. L. Jones [et al.] // Journal of the Canadian Association of Gastroenterology. – 2019. – Vol. 2. – P. S42–S48.
151. The impact of vitamin D in ulcerative colitis patients among a tertiary care centre [Text] / S. Goyal [et al.] // Bulletin of Pioneer Research in Medical and Clinical Sciences. – 2024. – Vol. 3, No. 2. – P. 1–6.
152. The inflammatory bowel disease questionnaire in randomized controlled trials of treatment for ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis [Text] / A. Yarlal [et al.] // Journal of Patient-Centered Research and Reviews. – 2020. – Vol. 7. – P. 189–205.
153. The magnitude of Crohn's disease direct costs in health care systems (from different perspectives): a systematic review [Text] / M. Santiago [et al.] // Inflammatory Bowel Diseases. – 2022. – Vol. 28. – P. 1527–1536.
154. The potential benefits of exercise in managing inflammatory bowel disease: a systematic review [Text] / G. Sabir [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16, No. 9. – P. e68948.
155. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews [Text] / M. J. Page [et al.] // BMJ. – 2021. – Vol. 372. – Article n71.
156. The role of vitamin D in patients with inflammatory bowel disease treated with vedolizumab [Text] / B. P. Abraham [et al.] // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, No. 22. – P. 484.
157. The role of vitamin D in treated and refractory ulcerative colitis patients: a case-control study [Text] / A. Ahmadi [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2024. – Vol. 24. – No. 1. – P. 454.
158. The use of the Fracture Risk Assessment (FRAX®) tool in predicting risk of fractures in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review [Text] / B. Serrano-Montalbán [et al.] // Journal of Clinical Densitometry. – 2017. – Vol. 20, No. 2. – P. 180–187.

159. Upadacitinib induction and maintenance therapy for Crohn's disease [Text] / E. V. Loftus Jr [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2023. – Vol. 388, No. 21. – P. 1966–1980..
160. Updated bone mineral density status in Saudi patients with inflammatory bowel disease [Text] / M. Ewid [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 26. – No. 35. – P. 5343–5353.
161. Vitamin D for the treatment of inflammatory bowel disease [Text] / C. Wallace [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2023. – Vol. 10, No. 10. – P. CD011806.
162. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: basic science and clinical review [Text] / K. M. Reich [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, No. 17. – P. 4934–4947.
163. Vitamin D receptor gene single nucleotide polymorphisms and association with vitamin D levels and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease patients: a pilot study [Text] / A. Shirwaikar Thomas [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2021. – Vol. 27, No. 8. – P. 1263–1269.
164. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies [Text] / S. C. Ng [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 390. – P. 2769–2778.
165. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies [Text] / S. C. Ng [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. 2769–2778.
166. Yang, Y. J. Metabolic musculoskeletal disorders in patients with inflammatory bowel disease [Text] / Y. J. Yang, S. R. Jeon // *Korean Journal of Internal Medicine*. – 2025. – Vol. 40, No. 2. – P. 181–195.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А]. Рахмонов Дж.Т. Комплаентность и качество жизни больных с воспалительными заболеваниями кишечника [текст] / Р.Дж. Джамолова, Дж.Т. Рахмонов, Дж.К. Мухаббатов, С.Г. Али-заде // Вестник Авиценны. - 2024.-Т. 26.- №1.- С. 75-84.

[2-А]. Рахмонов Дж.Т. Влияние медикаментозного лечения на качество жизни при воспалительных заболеваниях кишечника: опыт применения опросника IBDQ [текст] / Дж.Т. Рахмонов, Р.Дж. Джамолова, У.Р. Расулов, С.Г. Али-заде // Здравоохранение Таджикистан. – 2025.-№3.-С.60-66.

[3-А]. Рахмонов Дж.Т. Современные подходы к диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника [текст] / Дж.Т. Рахмонов, Р.Дж. Джамолова, С.Г. Али-заде // Медицинский вестник Национальной академии наук. - 2025. -Т. XV. -№4(56).- С. 145-154.

[4-А]. Рахмонов Дж.Т. Качество жизни пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне медикаментозного лечения [текст] / Дж.Т. Рахмонов, Р.Дж. Джамолова, Д.Ю. Абдуллаева // Анналы клинических дисциплин. – Ташкент. - 2025. -Т. 2. -№4/2.- С. 88-96.

Статьи и тезисы в публикациях конференций:

[5-А]. Рахмонов Дж.Т. Неспецифический язвенный колит, рациональный подход к лечению [текст] / Дж.Т. Рахмонов, Р.Дж. Джамолова, С.Г. Али-Заде // Материалы 71-ой годичной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино: «Инновации в медицине: от науки к практике». – Душанбе. – 1 декабря 2023г.–С. 633-635.

[6-А]. Рахмонов Дж.Т. Состояние костной ткани у больных с язвенным колитом [текст] / Дж.Т. Рахмонов, Р.Дж. Джамолова, У.Р. Расулов // Материалы 71-ой годичной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино: «Инновации в медицине: от науки к практике». – Душанбе. – 1 декабря 2023г. –С. 635-636.

[7-А]. Рахмонов Дж.Т. Оценка течения язвенного колита [текст] / Р.Дж. Джамолова, Дж.Т. Рахмонов, У.Р. Расулов // Материалы республиканской научно-практической конференции ГОУ ХГМУ (IV-ая годовичная): «Современные вызовы и стратегия развития медицинской науки и здравоохранения». – Дангара. - 22 декабря 2023г. -С.221.

[8-А]. Рахмонов Дж.Т. Оценка клинических изменений у больных язвенным колитом на этапах реабилитации [текст] / Дж.Т. Рахмонов, А.Ф. Ибрагимов // Материалы республиканской научно-практической конференции ГОУ ХГМУ (IV-ая годовичная): «Современные вызовы и стратегия развития медицинской науки и здравоохранения». – Дангара. - 22 декабря 2023г. -С.258.

[9-А]. Рахмонов Дж.Т. Инструментальные методы исследования при неспецифическом язвенном колите [текст] / Р.Дж. Джамолова, Дж.Т. Рахмонов, // Материалы конференции: «Актуальные проблемы внутренних болезней, новый подход к лечению», посвящённой памяти д.м.н., профессора Орзиева Завкиддина Мансуровича. - г. Бухара. - 5-6 марта 2024г. – С. 27.

[10-А]. Рахмонов Дж.Т. Приверженность к лечению и психоэмоциональное нарушение у больных язвенным колитом [текст] / Дж.Т. Рахмонов, Р.Дж. Джамолова, Х.К. Рахимова // Материалы конференции: «Актуальные проблемы внутренних болезней, новый подход к лечению», посвящённой памяти д.м.н., профессора Орзиева Завкиддина Мансуровича. - г. Бухара. - 5-6 марта 2024г. – С. 81.

[11-А]. Рахмонов Дж.Т. Характер состояния сосудистого эндотелия у пациентов с тяжёлыми формами воспалительных заболеваний кишечника [текст] / Дж.Т. Рахмонов, Р.Дж. Джамолова, У.Р. Расулов // Материалы 72-ой годовичной научно-практической конференции: «Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике», посвящённой 85-летию ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». – Душанбе. – 1 декабря 2024г. -С. 329-330.

[12-А]. Рахмонов Дж.Т. Развитие язвенного колита (ЯК) после перенесённой инфекции COVID-19 [текст] / Дж.Т. Рахмонов, Д.Ю. Абдуллаева, Б.Э. Расулов // Материалы 72-ой годовичной научно-практической конференции:

«Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике», посвящённой 85-летию ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». – Душанбе. – 1 декабря 2024г. - С. 330.

[13-А]. Рахмонов Дж.Т. Влияние медикаментозного лечения на качество жизни при воспалительных заболеваниях кишечника опыт применения опросника IBDQ [текст] / Дж.Т. Рахмонов, Г. Самандарова // Материалы XX (юбилейной) научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием: «Интеллектуальные технологии в медицинском образовании и науке: инновационные подходы». – г. Душанбе, 25 апреля 2025г.-С.412.

[14-А]. Рахмонов Дж.Т. Качество жизни пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [текст] / Дж.Т. Рахмонов, Р.Дж. Джамолова, У.Р. Расулов, Т.И. Карамшоева // Материалы годичной (73-ой) научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино: «Наука и образование для здоровья нации» с международным участием. – г. Душанбе, 01 ноября 2025г.-С.371-372.

[15-А]. Рахмонов Дж.Т. Поражение печени у больных язвенным колитом [текст] / Дж.Т. Рахмонов, Р.Дж. Джамолова, У.Р. Расулов, Б.Э. Расулов // Материалы годичной (73-ой) научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино: «Наука и образование для здоровья нации». – г. Душанбе, 01 ноября 2025г.-С.372.

Рационализаторское предложение:

1. Рахмонов Дж.Т., Усовершенствованная тактика ведения больных язвенным колитом с шестимесячной коррекцией холекальциферолом / Дж.Т. Рахмонов, Р.Дж. Джамолова, С.Г. Али-Заде // Рационализаторское предложение №3685/R1173 от 30.01.2026г.

2. Рахмонов Дж.Т., Способ раннего выявления остеодефицитных изменений у больных язвенным колитом на основе комплексной оценки индекса Мауо и показателей кальций-фосфорного обмена. / Дж.Т. Рахмонов, Р.Дж. Джамолова, С.Г. Али-Заде // №3690/ R 1178 от 13.03.2026г.