

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"ИЖЕВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

на правах рукописи

УДК 616.348-002-07-089.168 (470.51)

Неганова Ольга Андреевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ
И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ
В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Чернышова Татьяна Евгеньевна

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Стяжкина Светлана Николаевна

Ижевск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| Список сокращений и условных обозначений | 5 |
| Введение | 7 |
| Общая характеристика исследования | 13 |
| Глава 1. Воспалительные заболевания кишечника: современное представление (литературный обзор) | 18 |
| 1.1. Актуальные вопросы этиологии и патогенеза язвенного колита..... | 18 |
| 1.2. Актуальные вопросы диагностики и оценки эффективности проводимой терапии язвенного колита..... | 29 |
| 1.3. Новые подходы к лечению язвенного колита..... | 33 |
| Глава 2. Материалы и методы исследования. Дизайн исследования. Статистическая обработка результатов | 47 |
| 2.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование..... | 47 |
| 2.1.1. Общий дизайн исследования..... | 47 |
| 2.1.2. Критерии включения в исследование..... | 48 |
| 2.1.3. Критерии исключения из исследования..... | 48 |
| 2.1.4. Расчет нужного числа наблюдений и принципы формирования групп..... | 48 |
| 2.2. Методы исследования..... | 51 |
| 2.2.1. Оценка коморбидности..... | 51 |
| 2.2.2. Общеклинические и лабораторные методы исследования..... | 51 |
| 2.2.3. Инструментальные методы исследования..... | 53 |
| 2.2.4. Оценка качества жизни, психологического здоровья, режима питания и типов пищевого поведения..... | 54 |
| 2.2.4.1. Оценка качества жизни..... | 54 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2.4.2. Состояние психического здоровья..... | 54 |
| 2.2.4.3. Оценка режима и типов питания | 55 |
| 2.3. Программа лечения пациентов язвенным колитом..... | 55 |
| 2.4. Статистическая обработка полученных данных..... | 57 |
| Глава 3. Эпидемиология язвенного колита в Удмуртской Республике. Факторы риска заболевания и скорости его прогрессирования | 59 |
| 3.1. Эпидемиологические аспекты язвенного колита в Удмуртской Республике..... | 59 |
| 3.2. Факторы риска и предикторы прогрессирования язвенного колита..... | 65 |
| 3.3. Особенности рациона питания и пищевого поведения пациентов язвенным колитом | 71 |
| Глава 4. Коморбидная патология, качество жизни и особенности психосоматического и иммунного статуса пациентов язвенным колитом..... | 77 |
| 4.1. Коморбидная патология при язвенном колите..... | 77 |
| 4.1.1. Системная патология у пациентов язвенным колитом с различным течением заболевания..... | 77 |
| 4.1.2. Коморбидная патология внутренних органов..... | 80 |
| 4.1.3. Анализ оперативных вмешательств пациентов | 85 |
| 4.1.4. Оценка кумулятивного индекса коморбидности..... | 86 |
| 4.2. Качество жизни пациентов язвенным колитом и скорость прогрессирования заболевания..... | 88 |
| 4.3. Психологические аспекты качества жизни больных с язвенным колитом..... | 94 |
| 4.4. Особенности иммунного профиля пациентов язвенным колитом..... | 99 |
| 4.5. Показатели хронического воспаления и кальпротектина..... | 100 |

| | |
|---|------------|
| Глава 5. Эффективность включения иммуномодулирующей терапии в программу реабилитации больных язвенным колитом | 106 |
| 5.1. Эффективность комплексной реабилитации пациентов язвенным колитом..... | 106 |
| 5.2. Перспективы включения Ронколейкина в Программу комплексной реабилитации пациентов с язвенным колитом на амбулаторно-поликлиническом этапе..... | 108 |
| 5.3. Результаты пилотного исследования эффективности цитокинотерапии (препарат Ронколейкин) у пациентов с язвенным колитом..... | 118 |
| Глава 6. Обсуждение результатов исследования..... | 124 |
| Выводы | 129 |
| Рекомендации по практическому использованию результатов исследования | 130 |
| Список использованных источников | 132 |
| Список публикаций соискателя учёной степени..... | 154 |
| Приложения..... | 158 |

Список сокращений и условных обозначений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БУЗ – бюджетное учреждение здравоохранения

БК – болезнь Крона

БП ЯК - быстро прогрессирующий язвенный колит

ВАШ - Визуально-аналоговая шкала

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВПК – военно – промышленный комплекс

«Д» учет – диспансерный учет

ИМТ - индекса массы тела

КТ – компьютерная томография

КЖ – качество жизни

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛТ - личностная тревожность

ЛПУ – лечебно – профилактическое учреждение

МП ЯК - медленно прогрессирующий язвенный колит

МУЗ муниципальное учреждение здравоохранения

МРТ – магнитно – резонансная томография

МСЭК - медикосоциальная экспертиза

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

СРБ – с реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФАП – фельдшерско – акушерский пункт

ФГС – фиброгастроскопия

ФКП – фекальный кальпротектин

ХВЗК - хронические воспалительные заболевания кишечника

ХС - холестерин

ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы

ЦРБ – центральная районная больница

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЯК – язвенный колит

ФФ–физическое функционирование

РФФ – ролевое физическое функционирование

Б – боль

ОЗ – общее здоровье

Ж – жизнеспособность

СА–социальная активность

РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование

ПЗ – психическое здоровье.

BP (Bodily pain) – интенсивность боли

GH (General Health) – общее состояние здоровья

MH (Mental Health) – психическое здоровье

PF (physical functioning) – физическое функционирование

RE (Role-Emotional) – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

RP (Role-Physical Functioning) – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

SF (Social Functioning) – социальное функционирование

VT (Vitality) – жизненная активность

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Воспалительные заболевания кишечника или ВЗК - актуальная проблема современной клинической медицины (Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А., 2009; Е.А.Белоусова 2018; Harbord M., Annase V., Vavricha S. et al., 2015, 2019).

Этиология и патогенез язвенного колита до сих пор не ясны и вызывают много вопросов, на которых нет на сегодня однозначного ответа. В «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению язвенного колита (2020 год), определено, что «язвенный колит – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки» и подчеркивается, что «заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и факторы окружающей среды».

Регистрация растущей заболеваемости язвенным колитом в мире и нашей стране делает проблему чрезвычайно актуальной не только для современной гастроэнтерологии, но и клиники внутренних болезней и абдоминальной хирургии.

Исследования, проведенные в мире, фиксируют внимание на социальной значимости заболевания: рост частоты регистрации патологии в педиатрии и клинике внутренних болезней, выхода пациентов трудоспособного возраста на инвалидность.

Заболеваемость ЯК колеблется, как указано в «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению язвенного колита» 2020 год от 0,6 до 24,3 на 100 000 населения. В последние годы (2010-2019 гг.) самый высокий уровень заболеваемости ВЗК зарегистрирован в Швеции (38,3 на 100 000 населения), Финляндии (26,2 на 100 000 населения) и Венгрии (23 на 100 000 населения). Россия по показателю заболеваемости занимает 10-е место среди европейских стран. Учитывая, что наиболее высокие показатели заболеваемости язвенным

колитом зарегистрированы в Финляндии и Венгрии, титульная нация которых стран относится к финно-угорской группе, перспективно оценить заболеваемость в Удмуртии, основное население которой также относится к этой группе (Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А., 2009; Е.А.Белоусова 2018; Harbord M., Annase V., Vavricha S. et al., 2015, 2019).

В среднем ежегодный прирост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника в этих странах составил на конец 2019 года 20 случаев на 100 000 населения. За последние 40 лет показатель заболеваемости увеличился в среднем в шесть раз (Даниэль Дж. Штайн, 2018).

Зарегистрирован прогрессивный рост частоты регистрации случаев воспалительных заболеваний кишечника в России, что определило ее на 10-е место среди европейских стран, составив 5,1 на 100 000 населения, социально-демографическая характеристика, варианты течения и эффективность терапии воспалительных заболеваний кишечника в России проанализированы Е.А. Белоусовой с соавторами и представлены в 2018 году в «Альманахе клинической медицины» (Е.А. Белоусова, Д.И. Абдулганиева, О.П. Алексеева, С.А. Алексеенко, 2018)

Множество факторов, принимающих участие в развитии и прогрессировании язвенного колита (генетическая предрасположенность, дефекты иммунитета и кишечной микрофлоры, факторы окружающей среды и др.), определяют практический интерес к оценке их значимости и роли в формировании хронического иммуноопосредованного воспаления слизистой толстой кишки с развитием аутоиммунной агрессии к слизистой кишечника на фоне дисбаланса врожденной и адаптивной иммунной систем (Бикбавова Г.Р. с соавт., 2020-2022; Стяжкина С.Н. с соавт., 2020-2022; Шендеров Б.А. с соавт. 2018; Mutaguchi M at.al 2019; Novacki T. at al., 2018).

Данные о гендернозависимом патогенезе язвенного колита представлены исследовательской группой по гастроэнтерологии и питанию Департамента клинической медицины Арктического университета Норвегии в Тромсё под

руководством Н. Тамап`а. Эти результаты могут быть полезны для разработки персонализированных стратегий лечения язвенного колита в будущем.

Параллельно с иммунологической гипотезой язвенного колита представляет интерес анализ роли микробиоты, антимикробных пептидов, микро РНК в развитии аутоиммунного воспаления. Концепция роли микробиоты – совокупности микроорганизмов, как обязательной составляющей нормальной жизнедеятельности человека, является новым и перспективным направлением раскрытия патогенеза язвенного колита (Лоранская И.Д., 2018; Шендеров Б.А., Юдин С.М., Загайнова А.В., 2018; Сорокин А.Н. 2019;)

Остается открытым вопрос о роли кишечной микрофлоры в проблемах, возникающих у больных после проведенной колонпроктэктомии. Этот вопрос требует специального анализа в связи с тем, что хирурги - колопроктологи в последние годы значительно расширили показания к оперативным вмешательствам.

Представляет интерес оценка факторов риска язвенного колита с позиции иммунологической и гигиенической гипотез патогенеза заболевания и выдвинутой несколько лет назад гипотезы «старых друзей» (Н. Okada , 2010).

Качество жизни пациентов с язвенным колитом зависит от многочисленных факторов: социальных, индивидуально-типологических, клинических особенностей течения заболевания, степени коморбидности и мультиморбидности и может изменяться с течением времени в процессе адаптации «привыкания» к своему состоянию. В литературе по изучению качества жизни пациентов, затрагиваются лишь отдельные его аспекты, что делает актуальным комплексное исследование с учетом особенностей течения заболевания и возраста пациентов (Третьякова Ю.И., Циммерман И.Я., Щекотов В.В., 2014, Чернышова Т.Е., Вареник Е.Ю., Валинуров А.А., Стяжкина С.Н., 2020 , Бандаль В.Е., 2021)

Наиболее полное и глубокое исследование этой проблемы выполнено в Казанском ГМУ Е.В. Бодрягиной в соавторстве с Д.И. Абдулганиевой и К.К.Яхт.

Исследователи представили убедительные доказательства ведущей роли психоэмоционального состояния пациентов и его влияния на качество их жизни.

Представляет интерес активно обсуждаемое в последние годы влияние алкоголя и никотина (Бикбавова, Г.Р., М.А. Ливзан, В.И. Совалкин, 2019). Остается открытым вопрос – какую роль каждый из них играет: протективную или провоцирующую?

Серьезным недостатком оказания медицинской помощи этой категории пациентов являются поздние сроки первичной диагностики заболевания и его осложнений.

Эти проблемы в Удмуртской Республике связаны с определенными недостатками организации медицинской помощи, в том числе, диспансерного наблюдения в последние два года в связи с пандемией COVID 19. Требуется разработка диагностических алгоритмов и учетом региональных особенностей, четкий порядок оказания помощи и маршрутизации пациентов на различных этапах ее оказания.

Актуальна разработка организационных аспектов ведения пациентов, в том числен организация региональных и городских центров ВЗК (объединение специалистов и ресурсов здравоохранения на базе лечебно–профилактических учреждений, имеющих специалистов, знакомых с тематикой ВЗК). Только коллегиальный подход через мультидисциплинарную линзу позволит на ранних сроках разработать индивидуальную рабочую стратегию лечения, модифицировать течение болезни и улучшить качество жизни пациентов (В.Т. Ивашкин. 2009; Лазебник Б.Л., Лычкова А. Э., Михайлова З.Ф, 2012; Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Совалкин В.И., 2019-2021;).

Центр и/или диспансер должны объединить специалистов и ресурсы здравоохранения, а также гастроэнтерологов, колопроктологов, эндоскопистов, морфологов, специалистов лучевых методов диагностики, знакомых с тематикой ВЗК. Обсуждаются перспективы включения в состав специалистов этих центров клинических психологов, диетологов и нутрициологов.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы

В последние годы в отечественных и международных руководствах по язвенному колиту акцентируется внимание на его иммунопатогенезе, роли кишечной микробиоты и перспективах их коррекции. Представляется актуальным анализ особенностей иммунологического профиля больных с часто рецидивирующим и быстро прогрессирующим течением ЯК на фоне адекватной терапии (БП ЯК) и при редких рецидивах с более чем 6-ти месячными периодами ремиссии и медленно прогрессирующим течением (МП ЯК). Важно уточнить факторы риска, определяющие особенности течения ЯК и оценить показания для проведения иммуномодулирующей терапии. Требуют уточнения критерии оценки ее эффективности и продолжительности иммунокоррекции.

Важнейшей целью оптимизации реабилитации пациентов язвенным колитом является повышение качества жизни с учетом вклада социальных, индивидуально-типологических факторов, осложнений самого заболевания, коморбидной патологии и уточнения особенностей ассоциированного течения заболеваний. При язвенном колите недостаточно изучены биопсихосоциальные взаимодействия цикла «стресс – язвенный колит». Не ясно, является ли система пищеварения органом-мишенью и «жертвой» хронического стресса и роль длительных нарушений качества и режима питания. Важно уточнить модифицируемые и не модифицируемые факторы риска язвенного колита с акцентом на региональные особенности и их влияние на особенности течения и скорость прогрессирования заболевания. Изложенные выше позиции послужили предпосылкой для формирования цели и задач исследования.

Связь исследования с научно-исследовательскими программами ВУЗа:

Диссертационная работа является составляющей частью плановых исследований ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ и выполнена согласно отраслевой научно – исследовательской программе МЗ РФ №3 «Диагностика и лечение заболеваний патологии желудочно-кишечного тракта с использованием новых медицинских технологий».

Представленное диссертационное исследование выполнено в рамках государственного задания НИР: «Оптимизация комплексной диагностики, лечения и реабилитации больных с язвенным колитом в Удмуртской Республике». Предмет исследования - пациенты язвенным колитом, проживающие в Удмуртии и включенные в «Республиканский регистр больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника».

Исследование проводилось на кафедре врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП и факультетской терапии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России за период 2017-2020 гг. Диссертационная работа основывается на методах современной диагностики язвенного колита и принципах доказательной медицины. Результаты исследования углубляют взгляды на этиологическую структуру, факторы риска заболевания с учетом региональных факторов риска развития ЯК, клинические проявления и диагностические возможности ЯК в Удмуртской Республике. Диагностический комплекс предусматривал применение общеклинических, биохимических, клинико-функциональных и рентгенологических исследований у 101 пациента язвенным колитом в возрасте от 18 до 80 лет на амбулаторно-поликлиническом этапе и при госпитализации в терапевтические отделения БУЗ УР «ГКБ № 9 МЗ УР». Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России (протокол №698 от 01.12.2020 года).

Общая характеристика исследования

Цель исследования

Оптимизация диагностики, лечения и реабилитации пациентов с язвенным колитом в Удмуртской Республике с учетом факторов риска и степени коморбидности.

Задачи исследования:

1. Изучить заболеваемость ЯК в Удмуртии и его региональные факторы риска.
2. Провести оценку внутренней патологии больных ЯК, анализ корригируемых и не корригируемых факторов риска, влияние полиморбидности на качество жизни и прогноз течения заболевания.
3. Дать характеристику качества жизни пациентов ЯК, поведенческих реакций (психоэмоционального состояния и пищевого поведения) и их роли в особенностях течения заболевания. Обосновать перспективы их коррекции в рамках работы Школы больных ВЗК и telegram-канала больных язвенным колитом
4. Разработать тактику диспансерного наблюдения больных язвенным колитом с учетом иммунологического статуса, обосновать перспективы включения цитокинотерапии в программы реабилитации пациентов.

Объект исследования

Пациенты язвенным колитом, проживающие в Удмуртии и включенные в «Республиканский регистр больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника». Обследован 101 пациент с язвенным колитом, из них 68,32% (69 чел.) составили мужчины, средний возраст – 52,6+16,8, а 31,68% (32 чел.) - женщины, средний возраст – 51,5+14,2.

Предметом исследования явилось изучение этиологической структуры, региональных причин развития, клинических проявлений и реабилитации пациентов с язвенным колитом.

Научная новизна

Впервые изучены заболеваемость и особенности течения ЯК в Удмуртской Республике, что позволило выделить корригируемые и не корригируемые факторы риска развития заболевания.

Определены предикторы неблагоприятного быстро прогрессирующего ЯК (БП ЯК) и прогностически более благоприятного медленно прогрессирующего течения заболевания (МП ЯК). Выделены наиболее часто регистрируемые варианты коморбидной патологии, что позволило оценить взаимосвязи внекишечной патологии с особенностями течения ЯК.

Предложены новые методы оценки прогноза течения язвенного колита, которые можно легко внедрить в клиническую практику: особенности пищевого поведения, показатели иммунологического профиля и психологического состояния пациентов и перспективы динамичной оценки уровня кальпротектина, позволяющие прогнозировать особенности течения заболевания и повысить эффективность диспансеризации больных.

Теоретическая, научная и практическая значимость исследования
Впервые изучена заболеваемость и особенности течения язвенного колита в Удмуртской Республике, позволяющие оптимизировать его диагностику, лечение и реабилитацию. Представлены доказательства гетерогенности психического здоровья, социального окружения и качества жизни пациентов с различной скоростью прогрессирования заболевания, что позволяет прогнозировать особенности его течения и корректировать терапию.

Подтверждено прогностическое значение возраста пациентов при манифестации язвенного колита и его взаимосвязь с особенностями течения заболевания. Представлены доказательства, что пациенты с высоким уровнем тревоги и агрессивным поведением составляют группу риска быстрого прогрессирования заболевания и нуждаются в целенаправленном диспансерном наблюдении с психологической коррекцией.

Обоснованы перспективы включения новых методов иммунокоррекции – цитокинотерапии в программы реабилитации, что позволяет снизить количество

осложнений, сроки временной утраты трудоспособности, риск малигнизации и кровотечений.

Впервые в Удмуртии разработана и внедрена в практическое здравоохранение программа «Центра реабилитации пациентов ХВЗК» в Ижевске и патогенетически обосновано включение цитокинотерапии в схемы лечения пациентов ЯК с высокой коморбидностью.

Положения, выносимые на защиту:

1. Зарегистрирован рост заболеваемости ЯК в Удмуртии с увеличением числа пациентов за 7 лет в 2,7 раза преимущественно в сельских районах и районах реализации программ ликвидации военно-промышленного комплекса.

2. Ведущими коморбидными патологиями пациентов с ЯК являются: заболевания со стороны желудочно-кишечного тракта (100% случаев). Частота регистрации патологии гепатобилиарной системы составила 44,2 при БП ЯК против 22,4% при МП ЯК, оценка шансов - 0,289 против 0,793, ОР (отношение шансов) – 0,365. Патология суставов и позвоночника в группе БП ЯК зарегистрирована в 75% случаев против 26,5% при МП ЯК при оценке шансов 0,361 против 3,000, ОР – 0,120. При БП ЯК у 25% диагностировано характерное осложнение терапии глюкокортикоидами – стероидный диабет.

3. Ведущими предикторами скорости прогрессирования ЯК являются: психосоматические расстройства (50-70%), нарушения иммунного статуса, проблемы межличностных взаимоотношений на работе ($r=0,44$; $p<0,01$) и в семье ($r=0,32$; $p<0,05$), несбалансированное питание по ограничительному типу (50-60%); проведенные ранее оперативные вмешательства ($r=0,71$; $p<0,001$), которые оказывают супрессивное действие на систему иммунитета. Скорость прогрессирования ЯК взаимосвязана с возрастом манифестации заболевания: быстро прогрессирующий ЯК манифестирует у пациентов в возрасте 21-35 лет, при медленной прогрессии ЯК заболевания возраст пациентов, как правило, старше 60 лет.

4. Важным компонентом эффективности Программ реабилитации пациентов ЖК является коррекция психосоматического статуса пациентов, коррекция пищевого.

5. Включение цитокинотерапии (препарат Ронколейкин) в Программы реабилитации пациентов ЖК патогенетически обосновано и позволяет достичь длительной клинической ремиссии заболевания.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертации подтверждается достоверностью данных, достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов исследований.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, решенным задачам и полученным результатам соответствует пунктам 2, 3, 5 паспорта специальности 14.01.04 - внутренние болезни. Согласно «Паспорта специальности «Внутренние болезни», в диссертационном исследовании проанализированы факторы риска язвенного колита с учетом региональных факторов, их взаимосвязь и влияние на патогенез язвенного колита и формирование особенностей его течения: медленно и быстро прогрессирующий язвенный колит. В работе использованы клинические, лабораторные, лучевые, иммунологические, эндоскопические, морфологические и биохимические методы исследования.

Представлены доказательства эффективности и перспектив включения оценки иммунологического профиля для оптимизации лечения язвенного колита. Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий пациентов с язвенным колитом связаны с доказательствами перспектив включения иммунокоррекции в программы реабилитации пациентов

Личный вклад соискателя ученой степени в исследования

Вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, клиническом обследовании и наблюдении за пациентами. Обследование и наблюдение за пациентами проводилось лично в поликлинике,

терапевтическом и хирургическом отделениях стационара ГКБ №9, колопроктологическом отделении 1 РКБ. В этих учреждениях проводились занятия в «Школе для пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона». Самостоятельно произведена статистическая обработка результатов, подготовка публикаций по теме диссертации.

Апробация и реализация результатов диссертации

Результаты работы были доведены и обсуждены на Республиканских обществах терапевтов, хирургов, проктологов (2018-2020г.г.); на межрегиональной конференции «Врач и больной», (2019г., Ижевск); на Международной конференции, посвященной 100-летию академика Е.А. Вагнера (Пермь, 2019); на II Поволжском съезде хирургов (Нижний Новгород, 2019); на Всероссийском симпозиуме «Калининские чтения» (Саранск, 2018); на 73-ей научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины» (Самарканд, 2019); Всероссийском открытом совещании с международным участием «Развитие реабилитационной медицины и курортологии в Калининградской области: перспективы и приоритеты» (Калининград, 2020); Межрегиональная научно-практическая конференции по производственной практике (Ижевск, 2021).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 7 статей в рецензируемых журналах Высшей аттестационной комиссии при Президенте Республики Таджикистан, получен патент на изобретение №2021129808/14 (062318) и 2 удостоверения на рационализаторские предложения.

Структура и объём диссертации

Диссертация представляет рукопись на русском языке объемом 167 машинописных страницы и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 28 рисунками, 12 фотографиями, 15 таблицами. Библиография включает 205 источника, из них 123 - отечественных и 82 - зарубежных авторов.

Глава 1. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Язвенный колит – одна из наиболее серьезных проблем современной гастроэнтерологии. Несмотря на то, что по показателю заболеваемости язвенный колит значительно уступает иной патологии желудочно-кишечного тракта, но по частоте осложнений и летальности он занимает лидирующее место среди гастроэнтерологических заболеваний [2,34, 82, 133, 156, 196].

Интерес специалистов к изучению язвенного колита объясняется наличием «белых пятен» в его патогенетических звеньях. Расшифровка патогенетических звеньев и факторов риска язвенного колита позволит выстраивать персонифицированную рациональную фармакотерапию для его консервативного лечения без применения хирургических вмешательств, разработать методы реабилитации и, как следствие, приведет к сохранению качества жизни пациентов [1, 3, 30, 96, 108, 182].

Как отдельная нозологическая единица язвенный колит был выделен в 1888 году Уайтом, а на XIII съезде Российских хирургов в 1913 году термин «неспецифический язвенный колит» был предложен А.С. Казаченко [1, 3, 9, 34].

Заболеваемость язвенным колитом колеблется в мире широких пределах от 0,6 до 24,3 на 100 000 человек [8, 9, 49, 76, 87].

Ежегодный прирост заболеваемости составляет 5-20 случаев на 100 000 населения. За последние 40 лет этот показатель увеличился приблизительно в 6 раз [8, 9, 49, 132, 139, 151, 201].

Максимальная заболеваемость зарегистрирована в Северной Европе. По данным эпидемиологических исследований язвенный колит одинаково часто подвержены мужчины и женщины [9, 35, 85, 134, 157, 199].

1.1. Актуальные вопросы этиологии и патогенеза язвенного колита

Язвенный колит относится к многофакторным заболеваниям, происхождение которых связывается со сложным взаимодействием в

наследственно предрасположенном организме множества факторов, запускающих цепь иммунных процессов с инициацией аутоиммунной агрессии [1,38, 86, 135, 161, 200].

В литературе широко обсуждается генетическая предрасположенность к развитию язвенного колита. В России проведен анализ генетических факторов, ассоциированных с особенностями течения язвенного колита: в Сибирском федеральном округе, у лиц, проживающих в Москве, Омской области, Республике Удмуртия и других регионах страны. Зарегистрированы особенности генетического полиморфизма в бурятской этнической группе [6, 19, 39, 65, 68, 70, 99, 121].

Серьезным достижением изучения генетики язвенного колита было открытие в 2001 году гена CARD 15, который считается ключевым фактором в передаче наследственности у больных. Полиморфизм гена CARD 15 с аминокислотными заменами и инсерцией, приводящие к сдвигу рамки считывания и появлению стоп-кодона, связываются исследователями с ранними клиническими проявлениями заболевания, в частности с его прогрессированием и развитием стриктур [41, 89, 95, 165, 203].

К числу наиболее широко изучаемых генетических факторов относятся однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) и определяющие индивидуальные особенности течения болезни. Учитывая полигенность язвенного колита перспективно оценить полиморфизм генов цитокинов и эффективности терапии для разработки алгоритма ведения пациентов с учетом результатов генотипирования [44, 70, 91, 137, 167].

Коллектив авторов под руководством С.Ю. Серебровой (2017) в статье, опубликованной в журнале «Антибиотики и химиотерапия», представили доказательства, что полиморфизм генов изменяет мембранные белки, транспортирующие карнитин и, как следствие, нарушает перенос жирных кислот в митохондрии. Авторы приводят сведения об ассоциациях генов OСТN1/SLC22A4 и OСТN2/SLC22A5, связанных с риском развития язвенного колита. Обсуждается роль гена АТФ - связывающего кассетного транспортера,

точкой приложения которого является синтез Р-гликопротеина, осуществляющего защитную функцию, связанную с понижением внутриклеточных токсинов. Полиморфизм гена АТФ-связывающего кассетного транспортера определен как предиктор осложненного течения язвенного колита и угрозы панколита [51, 95, 115, 138, 170].

Механизм поражения подвздошной кишки и прогрессирования заболевания связывается с полиморфизмом гена CARD 15 (аминокислотные замены и инсерция), что сопровождается сдвигом рамки считывания стоп-кодона. В 2001 году доказана роль гена CARD 15 – ключевого фактора в передаче наследственности у больных язвенными колитом панколита [61, 123, 141, 180].

Генетические факторы и анти-TNF- α агенты относятся рядом исследователей к триггерам - дополнительные факторы риска язвенного колита ($p < 0,05$ каждый). Одним из них является интерлейкин-23, значимость которого в постановке диагноза заболевания обосновал Tarek Youseff в своем труде, опубликованном в 2018 году [19, 20, 115, 202].

Учитывая, что отягощенный семейный анамнез отмечается лишь у 8-12% больных. Омская школа гастроэнтерологов и колопроктологов, руководимая М.А. Ливзан обосновали необходимость генетического картирования и создание генетической панели этой патологии, что поможет разрабатывать персонализированную стратегию ведения пациентов [63, 68, 123, 145, 190].

В клинической практике важна оценка прогноза течения язвенного колита, критериев угрозы формирования резистентности к базисному лечению и развитию грозных для жизни осложнений заболевания. Кроме того, повышение интереса к исследованию генетических детерминант язвенного колита связано с прогнозом ответа на лекарственную терапию [105, 124, 193].

В литературе обсуждается несколько гипотез патогенеза язвенного колита: иммунологическая гипотеза, гипотеза нарушения биома, неврогенная гипотеза, гипотеза «старых друзей» [5, 73, 126, 152].

Иммунологическая гипотеза основывается на формировании аутоагрессии клеток иммунной системы с накоплением лейкоцитов, выделяющих

противовоспалительные цитокины, в слизистой кишечника, которые рассматриваются как основной фактор развития хронического воспаления кишечника опосредованного дисбалансом врожденной и адаптивной иммунной систем [18,102,104].

В исследовании Останина А.А. (2012 год) анализируются универсальные реакции, которые развиваются в организме в ответ на действие агрессивных факторов, предрасполагающих к иммуновоспалительным заболеваниям кишечника. Они представлены выбросом гормонов и цитокинов, которые стимулируют симпатическую нервную систему, т.е. биологическими реакциями, которые являются фундаментальными и отражают мобилизацию эндокринных, дыхательных, сердечно-сосудистых и иммунных резервов. Эти реакции с одной стороны рассматриваются как адаптивные, носящие защитный характер, направленный на поддержание гомеостаза, с другой стороны - как реакции дезадаптации, провоцирующие заболевание и его прогноз [55, 80, 81].

В серии исследований представлены доказательства нарушения активации Т-клеток при язвенном колите [20, 47, 84, 139, 147, 150, 197].

Шифрин О.С (2011), изучая течение язвенного колита, выявил особенности системной воспалительной реакции пациентов, связанной с попаданием цитокинов из очага воспаления в кровоток, что формирует местное и системное воспаление. В клинической картине это проявляется гиперпродукцией белков острой фазы с развитием лихорадки, гиперкоагуляцией, нейтрофилезом и активацией обмена веществ [118].

Основными факторами, предрасполагающими к развитию заболевания и изменяющих распознавание молекулярных паттернов дендритными клетками, прежде всего, обсуждается роль бактериальных и вирусных инфекций. В последние годы исследователями вновь сделан акцент на негативную роль лекарственных средств, особенностей питания с повышенным содержанием животного белка и низким содержанием пищевых волокон, а также на вклад технологических пищевых добавок, влияние промышленных загрязнителей окружающей среды [102, 174].

Новым и перспективным направлением раскрытия патогенеза язвенного колита является концепция роли микробиоты (гипотеза истощения биомов)—совокупности микроорганизмов, как обязательной составляющей нормальной жизнедеятельности человека, ее роль в патогенезе язвенного колита [60, 69, 117, 197].

Формирование аутоагрессии по отношению к антигенам собственной кишечной микрофлоры многими исследователями считается основной или ведущей в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника [3,67, 75, 128, 15, 191].

Научные сотрудники Центра стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью в передовой статье журнала «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология» подтвердили сложные взаимоотношения комменсальной микробиоты кишечника и местного иммунитета. Комменсализм – способ симбиоза двух разных организмов, извлекающая пользу из сожительства и не причиняющих вреда. «Комменсальные микроорганизмы регулируют врожденные иммунные реакции кишечника, врожденный иммунитет» (цит. по Б.А. Шендерову). Обсуждается вклад и роль комменсальной кишечной микробиоты в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, анализируются ее особенности и роль в формировании хронических воспалительных заболеваний [45,100,101,117].

Омская школа гастроэнтерологов, анализируя полученные данные, сформулировала гипотезу истощения биома, как фактора патогенеза язвенного колита. Авторы пришли к выводу, что пусковым механизмом для запуска воспалительной реакции кишечника является альтерация его слизистого слоя и дисбаланс микрофлоры кишечника, вызванный воздействием различных факторов внешней среды, в том числе особенностей питания и образа жизни [17, 83, 97].

Суммация этих процессов приводит к сдвигам в нормальном протекании локального или системного иммунного ответа в сторону его повышения, ведущего к поддержанию воспаления [67, 69, 71,198].

Именно повреждение эпителиального защитного барьера кишечника запускает каскад сигнальных реакций с выработкой противовоспалительных цитокинов и экспрессией генов, изменяющих инфламмасому. Как итог – изменение воспалительного ответа в слизистых и эпителиальных клетках кишечника [60, 72, 80, 81].

Каскад сигнальных реакций связывается южнокорейскими исследователями (Хосима Соха с соавторами, 2019) со снижением уровня холестерина в липидных рафтах клеточной мембраны, что приводит к уменьшению количества основных комплексов гистосовместимости [192].

Желудочно-кишечная микробиота может играть доминирующую роль не только в индукции заболевания, но и в его ремиссии [26, 77, 129].

В ряде исследований представлены доказательства роли эндогенного энтеротоксогенеза в патогенезе язвенного колита [106, 108, 110, 112, 114].

Представляет практическую значимость исследование Tobias'a M. Nowacki (2018 год), акцентировавшего внимание на роли цитомегаловирусной инфекции в патогенезе язвенного колита, что поможет в принятии клинических решений своевременных схем терапии [174].

Новой, а точнее, «хорошо забытой старой» этиопатогенетической концепцией развития язвенного колита» можно считать *нейрогенную гипотезу*, согласно которой триггером заболевания и/или его рецидива являются острые и/или продолжительные стрессовые ситуации с формированием дисфункции автономной нервной системы [29, 78, 195].

Не вызывает сомнений патогенетическая роль нейрогенного воспаления при генетической предрасположенности к развитию язвенного колита [50, 103, 107].

В серии исследований представлены перспективы коррекции функциональных дефектов кишечно-глиальных клеток и дендритных клеток с модулированием взаимодействия кишечных глиальных, эпителиальных и иммунных клеток [31, 52, 53, 57, 64, 164].

Патогенетическая взаимосвязь стресса и психоэмоционального напряжения с особенностями течения заболевания и качеством жизни пациентов

подтверждена в исследовании, проведенном в Пермском государственном медицинском университете [119, 201].

Для пациентов с язвенным колитом характерны психовегетативные нарушения, представленные тревогой, депрессией и вегетативным дисбалансом, что позволяет рассматривать данное заболевание с психосоматических позиций, недостаточности автономного уровня регуляции и снижении адаптационных возможностей организма у больных [60,107,117].

В последние годы широко обсуждается проблема качества жизни (КЖ) больных воспалительными заболеваниями кишечника. Сравнительный анализ показал, что пациенты язвенным колитом имеют более низкое КЖ по сравнению с группой здоровых как по общему баллу ($p = 0,0000005$), так и по кишечным ($p = 0,0000004$), эмоциональным ($p = 0,0000001$), социальным ($p = 0,0000001$) и системным показателям ($p = 0,0000001$). В исследовании В.Е. Бандель и Е.И. Михайловой практически у каждого второго пациента регистрировалась тревога (51,92 %) и депрессия (50,0 %) [7, 29, 41, 86, 116].

Г.Р. Бикбавова с соавторами рассматривает психологический стресс как фактор риска развития язвенного колита [15].

В 2019 году коллектив ученых под руководством Li Heng`a (2019 г.) получил убедительные доказательства, что кишечная нервная система играет ключевую роль в устранении и регулировании воспалительных реакций в кишечнике [162].

Продолжает обсуждаться *гигиеническая гипотеза*, выдвинутая в 1992 году английскими эпидемиологами и объясняющая рост большинства аутоиммунных заболеваний, в том числе язвенного колита, отсутствием тренировки иммунитета.

В серии оригинальных исследований, проведенных Омской школой гастроэнтерологов и колопроктологов под руководством Г.Р. Бикбавовой и М.А. Ливзан, выдвинуто предположение, что чрезмерное соблюдение в семье гигиенических навыков: «постоянное пользование фильтров для воды, антибактериальных салфеток, средств для мытья посуды и прочее, приводят к снижению реагирования организма на чужеродные антигены, что во взрослом

возрасте может стать причиной чрезмерной иммунной реакции при контакте с микробами и вирусами» [13].

«Особую роль на риск развития аутоиммунных заболеваний играют первые годы жизни, так, если ребенок посещает детский сад или воспитывается в большой семье, чаще встречается с инфекциями, то риск развития заболеваний аутоиммунного генеза», в том числе, язвенного колита в старшем возрасте - снижается [48, 52, 67, 102, 111].

Эти данные согласуются с результатами исследования Kiloski N., Bret L. и Radford-Smith G. (2008), показавшими, что рост заболеваемости язвенным колитом взаимосвязан с улучшением гигиенических условий современного общества [158].

В рамках этой гипотезы раскрывается вклад количества членов семьи, посещение детских дошкольных учреждений, контакт с домашними животными. Значение частого контакта с различными микроорганизмами в детстве подтвердили и обосновали S. Baron с соавторами в статье «Environ mental risk factor sin paediatric inflammatory bowel diseases: a population-based case control study» (2005) [131].

В ряде исследований высказано предположение, что использование «современных средств с антибактериальным эффектом, например, для мытья посуды способствует снижению антигенного воздействия на организм в детстве, но приводит к чрезмерной иммунной реакции во взрослом возрасте», как и неоправданно активное применения антибиотиков в детстве может нарушить формирование собственного иммунитета [131, 153, 158, 187, 192, 194].

По мнению А. Kondrashova с соавторами (2013) и Н. Okada с соавторами (2010), именно первые годы жизни ребенка оказывают основное влияние на риск формирования аутоиммунных заболеваний. Представлены доказательства, что чем чаще ребенок встречается с инфекциями, тем меньше риск развития аутоиммунных заболеваний в старшем возрасте. Эти данные нашли подтверждение в обзоре литературы П.В. Главнова с соавторами (2015 год),

посвященной проблеме этиологии и патогенезу язвенного колита и болезни Крона [28, 160, 169, 175, 183]

В последние годы Омским государственным медицинским университетом (Г.Р. Бикбавова с соавторами) было проведено большое популяционное исследование в Западной Сибири (2016-2018 годы) для уточнения значимости суррогатных маркеров «гигиенической гипотезы», «теории старых друзей» и гипотезы «истощения биомов» в патогенезе язвенного колита [16].

В рамках анализа факторов риска язвенного колита практический интерес представляет ответ на вопрос: «Язвенный колит и алкоголь: есть ли связь?»

Протективный эффект употребления алкоголя в отношении ЯК продемонстрировало исследование Y. Nakamura и соавт., 1994 [цит. по Г.Р. Бикбавовой с соавторами (2019)], включавшее анкетирование 384 пациентов ЯК. При сопоставлении исследователями 2 групп пациентов, из которых лица первой группы употребляли алкоголь 5 и более дней в неделю, а во второй - менее одного раза в неделю авторами зарегистрировано, что в первой группе риск развития заболевания и скорости его прогрессирования был ниже.

Однако в исследовании JiangL. et al., проведенном в Китае в 2007 году, в котором было обследовано 177 пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона с выделением групп часто употреблявших алкоголь (3 раза или более в неделю в течение 6 месяцев до постановки диагноза ВЗК) и нечасто употреблявших алкоголь (менее 3 дней в неделю в течение 6 месяцев) статистически значимых различий между группами не было выявлено. Исследователи пришли к выводу об отсутствии взаимосвязи между язвенным колитом, болезнью Крона и употреблением алкогольных напитков. [14].

Еще одна гипотеза патогенеза язвенного колита обсуждается на страницах научной печати – *гипотеза «старых друзей»*. Гипотезу сформулировал в 2003 году G. Rook.

Graham Rook сформулировал концепцию, что глистные инфекции, перенесенные в детстве, как и контакты с микроорганизмами в быту важны для формирования и тренировки приобретенного иммунитета.

Отличия концепции Graham Rook от «гигиенической гипотезы» - предположение, что для формирования иммунитета могут быть актуальны так называемые «старые друзья» - паразиты с низкой патогенностью [62, 66, 183].

В 2005 году было продемонстрировано эффективное воздействие гельминтов в лечении больных с воспалительными заболеваниями кишечника, резистентных к общепринятой фармакологической терапии. Однако в дальнейшем данная концепция не получила развития и подтверждения.

Исследовательская группа по гастроэнтерологии и питанию Департамента клинической медицины Арктического университета Норвегии в Тромсё и ряд других авторов считают, что при анализе новых потенциальных игроков в патогенезе язвенного колита важно учитывать гендерный аспект патогенеза заболевания для разработки персонифицированных стратегий лечения [9, 36, 201].

Исследование гендерных особенностей больных язвенным колитом, проведенное в Институте гастроэнтерологии НАМН Украины, выявило частоту и более высокую активность воспалительного процесса в толстой кишке у мужчин [98].

Гендерные особенности уровня маркеров воспаления кишечника при неспецифическом язвенном колите подтверждены в исследовании Ю.М. Степанова с соавторами (2019) [98].

Обсуждается вклад алиментарного фактора в развитие и прогрессирование язвенного колита [13].

При обсуждении модифицируемых факторов риска язвенного колита не вызывает сомнений значимость рациона питания и характер пищевого поведения. В серии исследований представленный пищевой рацион больных язвенным колитом до появления первых признаков болезни отличается редким потреблением и малыми порциями свежих и приготовленных овощей и фруктов, большим количеством сахара с чаем и/или кофе и плохой переносимостью молока и кисломолочных продуктов. Различий по употреблению мяса, острой, жареной, соленой, копченой пищи и посещения точек быстрого питания не выявлено.

При оценке особенностей питания и риска развития язвенного колита у населения Западной Сибири отмечено редкое употребление в рационе свежих овощей и фруктов, большое количество сахара с чаем и/или кофе по сравнению с здоровыми. Акцентируется внимание на высокую частоту выявления плохой переносимости перед дебютом заболевания молочных продуктов [13, 177].

Питание за последние 30–40 лет существенно изменилось в связи с ускорением ритма жизни. В рацион вошли полуфабрикаты, все шире используются консерванты, модификаторы вкуса. Снижается потребление продуктов, содержащих пищевые волокна (фруктов и овощей) обладает протективным действием [147, 186].

Метаанализ «случай-контроль», проведенный в Китае, продемонстрировал корреляцию между риском язвенного колита и употреблением фруктов и овощей, что ведет к нарушению кишечной микробиоты и экспрессии противовоспалительных цитокинов [31,163].

Но в 2014 году опубликованы результаты проспективного исследования с участием более 400 тыс. больных воспалительными заболеваниями кишечника, которые не продемонстрировали связи между общим потреблением углеводов, сахара, крахмала и частотой возникновения заболевания [136].

В ретроспективном исследовании, проведенном в Омске формате случай-контроль показано, что употребление алкоголя в небольших дозах возможно оказывает протективное действие в развитии ЖК [14].

Анализируется вклад современного образа жизни, экологических и профессиональных факторов в возникновении язвенного колита [16, 74].

Перспективна оценка общих закономерностей и региональных особенностей эпидемиологии и течения язвенного колита. Большое исследование проведено в Ростовской области, в Москве, Сибирском Федеральном округе, Омской области, Республике Бурятия, Удмуртской Республике и др. [39, 65, 68, 70, 99, 104].

Представляет интерес проблема дисплазии соединительной ткани и особенности клиники и течения язвенного колита. Исследований по взаимосвязи

дифференцированной и недифференцированной дисплазии соединительной ткани и язвенного колита в доступной литературе мы не нашли. Однако при гистологическом исследовании резецированных препаратов кроме язвенно-деструктивных и воспалительных изменений в слизистой оболочке толстой кишки регистрировались диспластические изменения эпителия желез, что расценено как предшественник колоректального рака [32, 33, 79, 90].

1.2. Актуальные вопросы диагностики и оценки эффективности проводимой терапии язвенного колита

Вопросы диагностики язвенного колита и оценки эффективности проводимой терапии неоднократно были предметом исследований. Коллектив ученых под руководством О.Б. Щукиной (2016 г.) обобщил основные направления диагностики язвенного колита: выбор лабораторных и инструментальных методов исследования, их цель и кратность проведения. Проанализированы показания и периодичность проведения эндоскопических исследований, позволяющих оценить состояние слизистой оболочки кишечника до, вовремя и после лечения и гистологического анализа биоптатов слизисто-эпителиального барьера кишечника. Оценено место рентгенологических исследований в диагностике язвенного колита и его осложнений [2, 21,61].

Tarek Youseff и другие исследователи в своем труде, опубликованном в 2018 году, показали значимость определения уровня IL-23 в качестве неинвазивного теста при диагностике и оценке тяжести заболевания у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [202, 204].

Японские исследователи под руководством Satomi Omotehara опубликовали в 2019 году результаты научного исследования, направленного на валидацию соглашения между оценкой активности заболевания язвенным колитом с использованием трансабдоминальной ультрасонографии (США) и данными, полученными при колоноскопии. Активность заболевания оценивали с использованием исходной системы оценок США и классификации CS Matts.

Первоначально результаты оценки США и CS анализировались на каждом объекте исследования, затем фотографии и видеоролики были повторно оценены в центрах. Оценочное соглашение между учреждениями было достигнуто. Профилирование соглашения США и CS было 0,75 и 0,72 во всех сегментах и 0,82 и 0,70 в максимальной степени каждого пациента, соответственно (все $p < 0,001$). Соглашение о классификации в США было «почти идеальным» для максимальной оценки и «умеренным» или «существенным» для других оценок. Межгосударственное соглашение классификации США не уступало данным в CS по оценке активности воспалительных заболеваний кишечника [176, 178].

Однако, надежные диагностические инструменты язвенного колита, к сожалению, не всегда доступны [40, 57, 176].

Болгарский гастроэнтеролог Радислав Наков (2019 г.) установил значимость поиска новых маркеров заживления слизистой оболочки кишечника, отражающих длительную ремиссию и позволяющих прогнозировать частоту госпитализаций и вероятность колэктомии. В своем исследовании автор приходит к выводу о необходимости неинвазивных маркеров заболевания [172].

Неинвазивные маркеры позволяют избежать инвазивные диагностические тесты и предотвратить возможные осложнения. Хотя имеется несколько неинвазивных и легкодоступных биомаркеров для язвенного колита, их чувствительность и специфичность не подходит для использования в качестве отдельных маркеров и не отменяет необходимость эндоскопической оценки. Следовательно, как отмечают многие авторы, все еще существует потребность в новых маркерах воспаления кишечника при данном заболевании [54, 58, 69, 173].

Одним из таких новых и перспективных маркеров заболевания является кальпротектин. Фекальный кальпротектин представляет собой один из наиболее широко используемых биомаркеров воспаления кишечника. Однако его показатели могут быть ложно отрицательными или ложно положительными в некоторых ситуациях [62].

Ondrej Fabian в своей работе (2019 г.) проанализировал клиническую значимость уровней кальпротектина в тканях слизистой оболочки кишечника для

прогнозирования осложненного течения заболевания у детей с язвенным колитом. Оценена полезность иммуногистохимического определения тканевого кальпротектина в слизистой оболочке кишечника у детей с язвенным колитом. Важно, что тканевой кальпротектин хорошо коррелирует с микроскопическими показателями и является лучшим предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с язвенным колитом [142].

Обоснованы перспективы внедрения в практическую медицину оценки фекального лактоферрина - компонента нейтрофильных гранулоцитов, и фекального неоптерина [12].

Бикбавова Г.Р. с соавторами показали, что С-реактивный белок (СРБ) нельзя использовать изолированно в качестве биомаркера язвенного колита, поскольку он не обладает достаточной специфичностью. Как показано авторами в многомерном логистическом регрессионном анализе «обнаружено, что соотношение лимфоцитов/моноцитов - независимые маркеры дифференциальной оценки активного и неактивного язвенного колита, как и оценка коэффициента, нейтрофилы/лимфоциты для диагностики степени активности и тяжести язвенного колита». Точность фекального кальпротектина в диагностике язвенного колита в проведенном исследовании составила 89% [12,69].

Оценены перспективы внедрения в практическую колопроктологию колоноскопии высокого разрешения с применением хромоэндоскопии. Показана ее актуальность в диагностике дисплазии эпителия толстой кишки [4].

Представляет интерес взаимосвязь клинической картины заболевания и критериев достижения гистологической ремиссии. Морфологические показатели не являются конечной мишенью терапии, но должны оцениваться как показатель глубины ремиссии, т.к. снижение частоты рецидивов и увеличение продолжительности ремиссии в современной терапии язвенного колита должно подтверждаться эндоскопическим заживлением слизистой оболочки кишки, уменьшением активности воспалительного процесса.

В своем исследовании «Достижима ли гистологическая ремиссия язвенного колита?» О.В. Князев с соавторами фиксируют внимание, что «понятие

гистологической ремиссии не определено, а ни один из предлагаемых гистологических индексов не стандартизирован. Необходима единая унифицированная формулировка понятия «гистологическая ремиссия» на основании анализа многоцентровых исследований и принятия консенсуса по данному вопросу. Возможность полного восстановления нормальной структуры слизистой оболочки толстой кишки является трудновыполнимой задачей» [59].

Язвенный колит, по мнению многих исследователей, имеет трудно предсказуемое течение. Зачастую заболевание начинается постепенно с эпизодов диареи с примесью слизи и крови в кале. Далекое не всегда регистрируется острое начало болезни с высокой температурой и жидким стулом с выделением крови.

Степень тяжести и распространенность процесса определяют клинические проявления заболевания. При ограниченном поражении прямой кишки пациентов беспокоят тенезмы, наличие слизи и крови в кале. Увеличение распространенности процесса сопровождается появлением диареи с дефекацией до 30 раз в сутки, что сопровождается мацерацией кожи, образованием трещин в перианальной области [31, 49, 50, 75].

Неспецифическими симптомами заболевания является стихание болей после дефекации, лихорадка, анемия и снижение массы тела [101].

Перспективна оценка динамики заболевания по данным, сообщаемым пациентами. В дискуссии, посвященной обсуждению этой проблемы, приняли участие специалисты в области терапии различных иммуновоспалительных заболеваний: профессор Е.Л. Насонов, д.м.н., академик АН; профессор А.М. Лиля, д.м.н.; В.Н. Амирджанова, к.б.н.; А.Е. Каратеев, к.б.н.; Т.В. Коротаева, к.б.н.; О.В. Князев, к.б.н.; Т.А. Лисицына, к.б.н.; М. М. Хобеиш, доктор философии; ЕС Филатова. Сделано заключение, что «основной целью лечения современными болезнью-модифицирующими препаратами является не только достижение низкой активности или ремиссии заболевания, но и максимальное улучшение общего состояния и качества жизни больных» [46].

1.3. Новые подходы к лечению язвенного колита

Лечение язвенного колита широко обсуждается в литературе и охватывает диетотерапию, психологическую коррекцию, медикаментозную терапию и, по показаниям, хирургическое лечение. В «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению язвенного колита» 2017 определены препараты поддержания ремиссии в зависимости от расположения поражения и тяжести атаки [123]. Базовая терапия ЯК, как правило, начинается с применения препаратов 5-аминосалициловой кислоты, кортикостероидов, тиопуринов [25,50, 110].

Европейские согласованные рекомендации ставят биологические препараты в качестве лечения язвенного колита как препараты третьей линии после отказа от 5-аминосалициловой кислоты, кортикостероидов, тиопуринов, что подчеркивает эффективность и благоприятный профиль безопасности 5-аминосалициловой кислоты. Длительное применение кортикостероидов и тиопуринов связано с потенциально серьезными побочными эффектами [27,154].

Ученые Hindryckx и Novak в совместной работе кафедр гастроэнтерологии Гентского университета Бельгии и Люблянского университета Словении провели перспективное исследование и подтвердили перспективы перехода от 5-аминосалициловой кислоты к биологическим препаратам, как переход на более качественную и безопасную помощь [155].

Коллектив французских ученых под руководством Pineton de Chambrun G в Монпелье подчеркнул, что эффективное лечение важно для предотвращения или задержки распространения заболевания и улучшения качества жизни. Рефрактерный язвенный проктит определяется как недостаточность эффективности пероральной 5-аминосалициловой кислоты и кортикостероидов. Медицинское ведение рефрактерного язвенного проктита может быть сложной задачей, так как существует мало доказательств эффективности препарата в этой клинической ситуации [23,132,140,143,146].

Медицинская школа Икан на горе Синай в США представила данные исследования безопасности назначения месалазина при язвенном колите легкой и

средней степени тяжести. Выявлено отсутствие зависимости нежелательных явлений, таких как скелетно-мышечные нарушения, респираторные симптомы, панкреатит, гепато- и кардиотоксичность, нефропатия, сексуальная дисфункция от терапевтической дозы препарата. Однако авторы установили, что пациенты, принимающие месалазин, должны быть обследованы на предмет печеночной и почечной функций до начала терапии и во время курсовой терапии [130, 198].

Переносимость и безопасность длительного приема месалазина проанализирована О.А. Саблиным с соавторами (2021 год). Обсуждается побочный эффект терапии месалазином со стороны органов дыхания: легочная эозинофилия, легочные инфильтраты и неспецифический пневмонит. Сделан вывод о важности элиминационного лечения месалазин-индуцированного пневмонита [92].

В последние годы с учетом роли иммунного генеза язвенного колита проведена серия исследований по обоснованию применения иммунокорректоров. О.А. Каншина обосновала, что основу воспаления при язвенном колите составляет каскад иммунных процессов, в том числе цитокинов. В монографии «Неспецифический язвенный колит у детей и взрослых» (2012 год), автор подчеркнула важность влияния лекарственных средств на сохранение баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Особая роль в исследовании была отведена фактору некроза опухоли [45, 48]. Активно внедрялась цитокинотерапия в лечение больных язвенным колитом в Удмуртской Республике [43,45,101].

Терапевтические возможности лечения язвенного колита быстро расширяются. Активно внедряются селективные биологические препараты с повышенной безопасностью. Кроме того, было получено новое понимание важности строгих терапевтических целей, таких, как состояние слизистой оболочки и показателей гистологического заживления для улучшения отдаленных результатов у пациентов с язвенным колитом и их роли при проведении терапевтического лекарственного мониторинга для оптимизации лечения [49,154].

Представлены данные по применению такролимуса - специфического иммуносупрессора и моноклональных антител против TNF в качестве спасательного средства для лечения рефрактерного язвенного проктита [140].

Представлены доказательства влияния такролимуса на формирование лимфокинов (интерлейкинов и гамма - интерферона), экспрессию интерлейкина-2. Ученые заключили, что применение биопрепаратов перспективно, актуально проведение специализированных многоцентровых клинических испытаний [140].

Одним из перспективных направлений в лечении является регенеративная терапия биомедицинскими клеточными продуктами. Обсуждаются перспективы применения мезенхимальных стромальных клеток (МСК). Проанализированы доступные в международных базах данных публикации по результатам доклинических и клинических исследований МСК, включая данные метаанализа, а также представленные в базе Clinicaltrials.gov 14 действующих клинических испытаний. Показано, что регенеративная терапия с помощью МСК (как аутологичных, так и аллогенных) может быть эффективной альтернативой медикаментозным и хирургическим методам лечения [56].

Представлены доказательства перспектив применения лимфотропной терапии [120].

Коллектив испанских ученых под руководством I. Rodriguez-Lago (2019 г.) провел общенациональное исследование клинической практики ведения пациентов с язвенным колитом. По данным исследования острое тяжелое течение заболевания, как правило, лечится в соответствии с действующими в практике рекомендациями. Чаще всего врачи Испании назначают в качестве спасательной терапии инфликсимаб, и ускоренные схемы с этим биологическим препаратом [182,184].

Chao Guo в своем исследовании, опубликованном в 2019 году, проводит оценку эффективности и безопасности инфликсимаба в консервативной терапии язвенного колита. Результаты подтверждают значительную эффективность инфликсимаба по сравнению с другими препаратами в краткосрочном и долгосрочном ответах. Однако, при высокой эффективности инфликсимаба в

период обострения, не зарегистрировано значимых различий в достижении кратковременной ремиссии в сравнении с другими препаратами [30,148].

В серии исследований представлены доказательства, что применение инфликсимаба более эффективен, чем стероиды или иммунодепрессанты. Однако, безопасность лекарств между двумя группами не была очевидной. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения долгосрочной эффективности инфликсимаба при язвенном колите [9,93, 95, 149].

Julian Panes в своей работе (2019 г.) изучал эффективность лечения язвенного колита тофацитинибом. Результаты показали, что тофацитиниб - пероральный синтетический низкомолекулярный ингибитор киназ Януса, которые участвуют в патогенезе различных воспалительных заболеваний, - новый терапевтический перспективный вариант терапии при язвенном колите [178].

Эффективность и безопасность тофацитиниба была продемонстрирована в клинических испытаниях у пациентов с язвенным колитом с умеренной и тяжелой степенью и препарат одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения этого заболевания. В статье рассматриваются наиболее важные характеристики тофацитиниба, его основные отличия от биологических агентов, исследования, которые демонстрируют его эффективность у пациентов с язвенным колитом, и его оптимальное использование в различных клинических ситуациях [43, 174,179].

Коллектив исследователей под руководством Ehsan`a Motaghi (2019 г.), считает, что по-прежнему существует необходимость в разработке новых эффективных лекарств для лечения воспалительных заболеваний кишечника, особенно для пациентов, которые не переносят или резистентны к терапии первой линии. В своей работе авторы сравнивают эффективность и безопасность этролизумаба и инфликсимаба при язвенном колите средней и тяжелой степени. В ходе исследования не было выявлено никаких существенных различий в клинической ремиссии и серьезных побочных эффектах между этролизумабом и инфликсимабом. Более того, побочные эффекты этролизумаба были значительно меньше, чем у инфликсимаба. Однако необходимы дополнительные испытания

для сравнения других параметров эффективности, таких, как клинический ответ и заживление слизистой оболочки этролизумаба с инфликсимабом у пациентов, не получавших альфа-TNF-альфа [84, 88, 94, 168].

В экспериментальном исследовании Keyvan`a Amirshahrokhi, опубликованном в 2019 году, подтверждена роль окислительного стресса и активации противовоспалительных медиаторов в ткани толстой кишки в манифестации заболевания и особенностях его течения. Представлены результаты исследования перспектив применения в колопроктологии фебуксостата (препарат для терапии подагры - ингибитор ксантиноксидазы, который интенсивно метаболизируется системой уридин-дифосфат-глюкуронозил-трансфераз (UDPGT). В экспериментальном исследовании оценки протективного действия фебуксостата при язвенном колите показано значительное увеличение уровня глутатиона и супероксиддисмутазы, снижение уровня малонового диальдегида, карбонильного белка, ксантиноксидазы, оксида азота и миелопероксидазы в толстой кишке ткани [127,155,173].

Важным и перспективным открытием была регистрация, что фебуксостат уменьшал экспрессию ядерного фактора каппа В (NF-κB) как ключевого регулятора воспаления в толстой кишке и значительно снижал уровень провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли TNF -α, интерлейкина IL -1β, IL-6 и интерферона IFN-γ, в то время как повышали уровни IL-10 по сравнению с группой колита [127,159,166,171,173].

В поисках новых подходов к терапии язвенного колита представлены данные Ю. Хуана и Ю. Вана о перспективах гипербарической кислород терапии, как методе лечения заболевания путем вдыхания кислорода с высокой концентрацией в среде высокого давления Подтверждается влияние на язвенный колит [151, 154].

Отдельный вопрос вызывает построение пероральной лекарственной платформы для транспорта лекарственных средств при лечении язвенного колита. Авторы Xin Zhou, Qiubing Chen, Ya Ma, Yamei Huang и Bo Xiao (2019 г.) считают, что пористые микрочастицы наиболее перспективные средства доставки

лекарств. При этом пористые частицы и их аналоги были получены обычным методом испарения эмульсии-растворителя в присутствии и в отсутствие бикарбоната аммония [10,50, 205].

В исследовании Ying-Zheng Zhao (2019 г.) приводятся данные об изучении специфической доставки фактора роста кератиноцитов с помощью липосом, имитирующих нейтрофилы, что способствовало бы морфологическому и функциональному восстановлению поврежденной ободочной кишки путем ослабления воспаления. Исследование показало, что фактор роста кератиноцитов был эффективен для лечения язвенного колита. Тем не менее, его низкая стабильность и неспецифическое распределение по воспаленной кишке были двумя важными преградами, препятствующими его постоянной эффективности [49, 205].

В 21 веке вновь стали активно обсуждаться и анализироваться *возможности фитотерапии и биологически активных компонентов фитопрепаратов* при язвенном колите.

Woo Sik Kim (2019 г.) изучал терапевтический потенциал GLM – производного лютеолина при язвенном колите, ослабляющего воспалительные реакции в дендритных клетках. Результаты работы показали, что GLM - производное лютеолина, показывает антимиелогенный эффект за счет регуляции различных сигнальных молекул. Однако неясно, оказывает ли он также противовоспалительный эффект. В исследовании изучались механизмы противовоспалительного действия GLM на активированные дендритные клетки для выяснения его терапевтического потенциала при язвенном колите. Противовоспалительное действие GLM было впервые исследовано на основе его влияния на созревание и пролиферацию / активацию Т-клеток [159].

Лечение GLM подавляло продуцирование противовоспалительных цитокинов, экспрессию поверхностных молекул и антигенпрезентирующую способность комплекса МНС-II в LPS-активированных дендритных клетках. Важно, что противовоспалительный эффект, вызванный лечением GLM, не зависел от сигнальных путей MAPK / NF-κB. Кроме того, дендритные клетки,

которые были совместно обработаны LPS и GLM, нарушали пролиферацию и активацию исходного CD₄ T-клеток. GLM оказывал *in vivo* защитный эффект в моделях колита, вызванного декстрансульфатом натрия, путем снижения уровней Th1, Th2 и Th17 клеток и миелопероксидазы. Наблюдалось восстановление массы тела, снижение активности заболевания и патологии, вызванной декстрансульфатом натрия. На основании этих результатов было доказано, что GLM является потенциальным кандидатом для лечения язвенного колита [162].

Несомненный интерес представляет исследование, которое провела Carla Mendes (2019 г). Целью ее работы было изучение влияния необработанного грейпфрутового сока на биологическую эффективность *in vivo* в моделировании противовоспалительной активности в индуцированном язвенном колите. Были проведены исследования сравнимости необработанных и биообработанных грейпфрутовых соков. Сок обрабатывали совместно инкапсулированной пектиназой и рамнопиранозой в гидрогелях [166].

Еще одно экспериментальное исследование совместного применения капсулированных ферментов в гранулах хитозана с альгинатом кальция показало высокую остаточную активность (98%) при осветлении сока грейпфрута и уменьшении горечи препарата (75%). Значительное снижение (более 80%) воспаления кишечника у мышей ($p < 0,001$) показало высокие противовоспалительные свойства грейпфрутовых соков, необработанных и биопроцессированных [168].

Коллектив ученых под руководством Shuai Shao (2019 г.) исследовал уникальный полисахарид из *Hericium erinaceus* (ежовик гребенчатый), обосновав облегчение им индуцированного уксусной кислотой язвенного колита у крыс вместе с модулированием состава кишечной микробиоты, уровней короткоцепочечных жирных кислот и GPR41/43-рецепторов. В своем исследовании авторы обобщили риск развития колоректального рака при отсутствии лечения и хронизации процесса [189]. *Hericium erinaceus* — гриб семейства сыроежковых произрастающий в Хабаровском крае, Амурской области, на севере Китая, который в большинстве стран числится в «Красной

книге». Гриб использовался в традиционной народной медицине в Китае, Корее и Японии для лечения гастрита и воспалительных заболеваний кишечника [45].

Shuai Shao выделен очищенный уникальный полисахарид - EP-1 из мицелия *Hericium erinaceus*. Недавно EP-1 идентифицирован как активный компонент, который в будущем перспективен для создания препарата для лечения язвенного колита. Полечены данные эффективности EP-1 в облегчении симптомов индуцированного уксусной кислотой заболевания у крысы [189].

Проведенное исследование Lei Zhu (2019 г.) определило защитное действие берберина гидрохлорида при индуцированном язвенном колите у крыс. Берберин гидрохлорид является одним из эффективных соединений среди *Rhizoma Coptidis*, *Cortex Phellodendri* и других растений. Известно, что существует несколько клинических функций берберина гидрохлорида, включая противовоспалительное, противоопухолевое и иммунорегуляторное. Однако противовоспалительное действие берберина гидрохлорида при язвенном колите практически не изучено. В этом исследовании изучалось влияние гидрохлорида берберина на модель язвенного колита у крыс, вызванную декстрансульфатом натрия.

По результатам исследования Lei Zhu (2019 г.) сделан вывод, что берберин гидрохлорид благотворно влияет на заболевание. Возможный механизм противовоспалительного ответа гидрохлорида берберина может включать блокирование сигнального пути IL-6 / STAT3 / NF-κB. В сумме эти данные свидетельствуют о том, что гидрохлорид берберина может быть полезным лекарственным средством для трав и служит многообещающей новой терапией при лечении воспалительных заболеваний кишечника у людей [139].

В исследовании коллектива ученых под руководством Heng`a Li (2019 г.) изучается защитная роль берберина при язвенном колите посредством модуляции взаимодействия кишечных глиальных клеток. Исследование показало, что кишечная нервная система играет ключевую роль в устранении и регулировании воспалительных реакций в кишечнике. Берберин, изохинолиновый алкалоид, известен как противовоспалительное и терапевтическое средство при экспериментальном колите. Тем не менее, мало исследований было

сосредоточено на его регулирующей функции на кишечную нервную систему [162].

Авторы решили исследовать патологическую роль нейрогенного воспаления при язвенном колите и модулирующее влияние берберина на нейроиммунные взаимодействия. Функциональные дефекты кишечно-глиальных клеток с пониженным глиальным фибриллярным кислым белком и нейротрофическим фактором, полученным из глиальных клеток и повышенной экспрессией вещества P, наблюдались в DSS-индуцированных мышинных ЖК. *In vitro* берберин продемонстрировал прямое защитное действие на монокультуру кишечно-глиальных клеток, дендритных клеток костного мозга, Т-клеток и эпителиальных клеток кишечника в симулированных воспалительных состояниях. Кроме того, берберин может модулировать взаимодействие кишечных глиальных, эпителиальных и иммунных клеток в системах совместного культивирования.

Таким образом, исследование показало, что взаимодействия- «кишечные глиальные – эпителиальные - иммунные клетки» могут функционировать в качестве ключевой парадигмы воспаления слизистой оболочки и обеспечивают инфузионный механизм берберина в регуляции энтерального нейрогенного воспаления [164].

Оригинальное исследование провел Mehrnaz Nikkhan-Bodaghi (2019 г.) в поисках новых подходов лечения пациентов с язвенным колитом. Целью его исследования было изучения влияния имбиря, как хорошо известного антиоксидантного агента, на качество жизни, индекс активности заболевания и окислительный стресс. Результаты показали, что имбирь значительно уменьшал содержание малонового диальдегида через 6 недель ($p=0,003$) и 12 недель ($p<0,001$) вмешательства, тогда как он не влиял на общую антиоксидантную способность сыворотки. Баллы тяжести активности заболевания на 12 неделе значительно улучшились в группе имбиря по сравнению с плацебо ($p=0,017$).

Автором представлены доказательства, что имбирь увеличил качество жизни значительно на 12-й неделе ($p=0,039$). Таким образом, имбирные добавки могут улучшить лечение пациентов с воспалительными заболеваниями

кишечника. Дальнейшие клинические испытания с различными дозировками и продолжительностью применения имбиря или его стандартных добавок экстракта необходимы, чтобы получить твердое заключение [173].

Куркумин был инкапсулирован в эти пористые частицы во время процесса приготовления. Полученные пористые микрочастицы обладали желаемыми диаметрами около 1,2 мкм и отрицательными дзета-потенциалами около -28 мВ. Было обнаружено, что скорость высвобождения куркумина была заметно увеличена при введении пор в пористые микрочастицы. Кроме того, перорально вводимые пористые микрочастицы достигли статистически значимых лучших терапевтических результатов по сравнению с мышинной моделью язвенного колита, индуцированной декстрансульфатом натрия, по сравнению с непористыми микрочастицами .

Shijia Liu в своей работе (2019 г.) исследовала влияние лимонина на облегчение воспалительной реакции. Лимонин – горькое вещество, находящееся в лимонных зернах, представляет собой тритерпеноид, извлеченный из цитрусовых, который обладает способностью противостоять воспалениям и апоптозу клеток. Автор заключает, что, однако, эффективность и механизмы, лежащие в основе действия лимонина в лечении язвенного колита, остаются неясными, но отмечается снижение уровней провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-6 [164].

В работах Нехру Viji Sankaranarayanan`а обосновывается применение тамаринд ксилоглюкана в терапии язвенного колита. Тамаринд ксилоглюкан представляет собой съедобное нановолокно. В исследовании, проведенном на мышях, тамаринд ксилоглюкан был эффективным гасителем свободных радикалов и антиоксидантом. Тамаринд повышает жизнеспособность клеток после индуцированной цитотоксичности эпителиальных клеток кишечника и подавлял внутриклеточные активные формы кислорода в клетках. Также доказывается его роль в уменьшении воспаления путем снижения TNF и повышения интерлейкина-10 [188].

Основанное на платформе Illumina MiSeq, секвенирование 16S рРНК содержимого ободочной кишки крысы показало, что структура кишечной флоры у модельных крыс заметно изменилась, и эта тенденция была в некоторой степени смягчена EP-1. Дальнейшие результаты показали, что у крыс с язвообразованием в кишечнике, индуцированным уксусной кислотой, EP-1 модулирует сообщество микробиоты кишечника и увеличивает количество жирных кислот с короткой цепью [150,192].

Nina Rosa в своей работе (2018 г.) изучала влияние добавок цинка на воспаление у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона за счет подавления экспрессии генов металлопротеинов цинком. Были приведены выводы, что добавки цинка могут быть полезны для лечения язвенного колита из-за его противовоспалительных и антиоксидантных свойств. Автор делает заключение, что добавки цинка подавляют экспрессию металлопротеинов, которые его транспортируют. Этим вызывается более высокое накопление цинка и поддерживается корреляция между его гомеостазом и иммунным ответом при заболеваниях [88,184].

Вопросы радикального лечения пациентов с высокой коморбидностью остаются спорными, как для хирургов, так и для терапевтов и гастроэнтерологов. Хирургическому лечению язвенного колита посвящено исследование итальянских авторов – G. Gallo, PG Kotze и A. Spinelli. Приводятся данные о том, что язвенный колит – это идиопатическое хроническое воспалительное заболевание кишечника, характеризующееся постоянным воспалением слизистой оболочки толстой кишки. Авторы сделали вывод, что операция при язвенном колите зависит от стадии заболевания, а также от статуса пациента, и делится на неотложную и факультативную и что, несмотря на многие усилия, хирургическое лечение остается серьезной проблемой, требующей индивидуального подхода [125, 174, 181, 182, 184, 185, 189].

В последнее десятилетие учеными активно ведутся поиски показаний и определения объема оперативных вмешательств [25, 101, 102, 113, 122, 144, 197, 198, 202].

Последователи школы А. М. Аминова приводят данные о высокой частоте и тяжелых рецидивах проктита после колэктомии, встречающиеся в 25 – 35 % случаев. Васильев А. А. в работе, опубликованной в 2013 году, обосновал необходимость в брюшно-анальной резекции сохраненных отделов сигмовидной и прямой кишок при развитии стриктур в прямой кишке и необходимость формирования у пациентов аутопротеза ампулы прямой кишки [23, 25, 27].

Yi-Er Qiu и Jun Qin в своем исследовании (2018 г.) связывают течение воспалительных заболеваний кишечника с наличием защитных механизмов в организме. Приводятся данные, что таковым может являться повышенное содержание эпоксиэйкозатриеновых кислот вместе с повышенным уровнем CYP2J2 и сниженной экспрессией растворимой эпоксидгидролазы. Авторы считают, что концентрация этих кислот выше в тканях с существующими воспалительными процессами, по сравнению с соседними невоспаленными тканями ($1,91 \pm 0,98$ нг / мг против $0,96 \pm 0,77$ нг / мг, среднее значение \pm SD, $P < 0,01$). Как показывает иммуногистохимия, растворимая эпоксидгидролаза присутствовала в цитоплазме и слизистой оболочке кишечника. Отмечается снижение пораженных тканей, по сравнению с соседними невоспаленными тканями. Американские ученые Baker KT, Salk JJ, Brentnall TA и Risques RA в своем исследовании определили так называемый «полевой эффект» - поля, связанные с большим риском развития рака на фоне язвенного колита (144). Исследователи считают, что «полевой эффект» связан с молекулярными изменениями в нормальной ткани, их расширением, появлением предраковых пятен с потенциалом прогрессирования до дисплазии и рака. «Полевые эффекты», по мнению авторов, значительно повышают риск развития колоректального рака. Ученые отмечают, что изучение молекулярных изменений, которые определяют эти области, является информативным для механизмов возникновения и развития опухоли и предоставило потенциальные цели для раннего обнаружения рака [22, 130].

По данным исследования 2019 года Matteo Rottoli, расположение патологического процесса в левой ободочной кишке, наличие стриктур и более

молодой возраст тесно связаны с более высоким риском развития рака, который может развиваться до отправной точки наблюдения. Эти результаты следует учитывать при оценке риска прогрессирующего рака у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [185, 188].

В исследовании коллектива авторов под руководством Makoto Mutaguchi (2019 г.) приводятся сведения о важности различия в клинической характеристике и прогнозе колит-ассоциированного рака и спорадической неоплазии у пациентов с язвенным колитом. Авторы заключают, что признание различий в их характеристиках в воспаленной слизистой оболочке крайне важно, чтобы избежать ненужной тотальной колэктомии у пациентов со спорадической неоплазией [24, 37, 171, 172, 191].

Анализ данных литературы посвященной вопросам патогенеза язвенного колита, трудностям диагностики и лечения заболевания доказывают актуальность проблемы, как в нашей стране, так и за рубежом [10, 11, 41].

Российские и зарубежные исследователи проводят огромную работу по заполнению пробелов в знаниях этиологии и патогенеза заболевания, что позволит в будущем активно их предупреждать или проводить рациональное лечение, не прибегая к тяжелым для пациентов хирургическим вмешательствам.

Несомненный интерес представляет анализ факторов риска язвенного колита с учетом региональных компонентов, в том числе экологических и производственных, психосоциальных, которые в большинстве случаев относятся к корригируемым моментам. Перспективным направлением оценки факторов риска заболевания является изучение коморбидности, которая создает мультипликаторный эффект всем сторонам лечебного действия по типу замкнутого круга, оказывая влияние на тяжесть патологического процесса, его развитие, финансовую составляющую лечения, подбор специфического лечения и продолжительность госпитализации [42, 43, 49, 50].

Большинство пациентов язвенным колитом страдают, как правило, не одним заболеванием. Постоянно растет число лиц молодого и среднего возраста имеющих хроническую патологию.

Особую роль в числе факторов риска язвенного колита играют социальные факторы, в том числе психоэмоциональное напряжение. Новым и перспективным направлением в изучении факторов риска развития язвенного колита и особенностей его течения с учетом высокой коморбидности может быть недифференцированная дисплазия соединительной ткани

Получение и анализ новых результатов исследований, оценка перспектив включения цитокинотерапии, биологических препаратов в программы лечения и реабилитации пациентов может значительно повысить уровень оказания медицинской помощи и способствовать благоприятному и комфортному качеству жизни.

Таким образом, язвенный колит продолжает оставаться одной из актуальных медико-социальных проблем здравоохранения, предусматривающих поиск новых направлений в изучении факторов риска и патогенеза заболеваемости, разработки персонализированной терапии.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

2.1. Клиническая характеристика пациентов включенных в исследование

2.1.1. Общий дизайн исследования

Диссертационное исследование проведено в рамках НИР (номер государственной регистрации исследования 122061500044-9 от 15.06.2022) кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России), согласно международным этическим требованиям ВОЗ [GoodClinicalPractice] и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях.

Дизайн настоящего исследования – сравнительное, не рандомизированное, описательное исследование двух групп пациентов: 1-я группа – пациенты с хроническим непрерывным течением ЯК (отсутствием более чем 6-ти месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии) - быстро прогрессирующий ЯК (БП ЯК) и 2-я группа – пациенты с прогностически более благоприятным медленно прогрессирующим течением ЯК (МП ЯК).

Исследование проведено с 2017 по 2020 год на базе кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО ИГМА в БУЗ УР ГКБ 9 МЗ УР и кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ИГМА в БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР» и поддержано локальным этическим комитетом ВУЗа (№ 698 от 01.12.2020) при ФГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России».

От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на включение в исследование в соответствии с международными и российскими законодательными актами о юридических и этических нормах медико-

биологических исследований. Все участники проинформированы о планируемых исследованиях, научно-практической значимости.

В информационном листке пациент информировался, что при его подписании он разрешает доступ к клинической информации, содержащейся в его медицинской истории, применение ее для составления отчетов по данному исследованию, а также дает согласие использовать следующие документы: оригиналы или копии результатов рентгеновских и эндоскопических исследований, результаты лабораторных исследований, патоморфологические и другие записи. Для защиты имени пациента и другой идентифицирующей информации в конфиденциальности будут приложены все усилия.

2.1.2. Критерии включения в исследование

Общие критерии включения в исследование - пациенты, проживающие в Удмуртии и включенные в «Республиканский регистр больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника». Подписанное «Информированное согласие на исследование».

2.1.3. Критерии исключения из исследования

Общие критерии исключения: беременность, употребление наркотических средств, злоупотребление алкоголем, туберкулез, а также имеющиеся на этапе включения в исследование острые вирусные заболевания, токсические гепатиты, острые сердечно - сосудистые нарушения (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения).

2.1.4. Расчет нужного числа наблюдений и принципы формирования групп

Расчет нужного числа наблюдений производился по формуле:

$$n = \frac{t^2 * P * q}{\Delta^2}$$

где n –необходимое число наблюдений;

P – частота встречаемости заболевания;

q – величина, обратная P ;

t – критерий Стьюдента;

Δ – предельно допустимая ошибка (%).

Принципы формирования групп. Проанализированы данные «Республиканского центра общественного здоровья и медицинской профилактики МЗ Удмуртской Республики» и годовые отчеты МЗ Удмуртской Республики (формы №12 и №14), на основании данных которых формируются региональные статистические отчеты «Неинфекционный энтерит и колит».

Всего для оценки заболеваемости язвенным колитом проанализированы данные в группе 508 000 человек, из них проанкетировано 283 пациента, находящихся на диспансерном учете с диагнозом: Язвенный колит. После анкетирования и анализа историй болезни, данных амбулаторных карт, карт диспансерного наблюдения и выписок из историй болезни в исследование включили 101 пациента, из них 69 женщин и 32 мужчины в возрасте 18-60 лет с доказанным диагнозом ЯК.

На основании особенностей течения заболевания и скорости прогрессирования осложнений сформировано 2 группы: в основную группу вошло 50 больных (41 женщина и 9 мужчин) с хроническим редко рецидивирующим течением (наличие более чем 6-ти месячных периодов ремиссии) - МП ЯК, в группу сравнения вошел 51 пациент (28 женщин и 23 мужчины) с хроническим непрерывно рецидивирующим течением (отсутствие более чем 6-ти месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии) и быстрым формированием осложнений - БП ЯК. Дополнительно для уточнения факторов риска ЯК было дистанционно проанкетировано 83 пациента.

Все пациенты состояли на диспансерном наблюдении, Из них на диспансерном наблюдении у гастроэнтеролога состоял - 21 (20,8%) пациент, терапевта - 61 (60,4%), хирурга - 8 (9%) и у врача- колопроктолога - 11 (10,9%) больных с диагнозом язвенный колит.

Средняя продолжительность язвенного колита до постановки диагноза колебалась от 3 недель до 4 лет ($1,6 \pm 0,9$ года). Расположение воспалительного процесса: левостороннее поражение толстого кишечника - 50 (49,5%), дистальное - 32 (31,7%), тотальное поражение - 19 (18,8%) пациентов. Активность заболевания оценивалась по классификации Мауо: пациенты в ремиссии составили 24 (23,8%) человек легкое течение - 42 (41,6%), средней тяжести - 32 (31,7%), тяжелое течение - 12 (11,9%).

Перспективы иммуномодулирующей терапии проанализированы на амбулаторно-поликлиническом звене у 36 пациентов с язвенным колитом и на этапе хирургического отделения (оперативное вмешательство) - у 30 больных. Мониторинг функционального и морфологического состояния кишечника проведен у 12 пациентов с проблемами верификации ЯК (дифференциальный диагноз).



Рисунок 2.1.- Дизайн исследования

2.2. Методы исследования

2.2.1. Оценка коморбидности

Оценка коморбидности, патогенетически взаимосвязанными с ЯК и полиморбидности (наличие нескольких прямо не связанных с ЯК заболеваний у одного пациента), как одна из актуальных проблем современной терапевтической практики.

Оценка полиморбидности по индексу Чарльсона, предложенного для понимания долгосрочного прогноза коморбидных пациентов в 1987 году, и кумулятивной шкале рейтинга заболеваний – Cumulative Illness Rating Scale [CIRS]. Индекс является бальной системой оценки (от 0 до 40) присутствия некоторых сопутствующих заболеваний и применяется в свою очередь для прогнозирования смертности. При его расчете складываются баллы, соответствующие заболеваниям сопутствующим, плюс один балл добавлялся за каждые десять лет жизни, если пациенту исполнилось сорок лет, т.е. 1 балл для возраста до 50 лет и 2 балла для возраста 60 лет и т. п.) (Приложение 1).

Оценка коморбидности с помощью калькулятора CIRS-G (вариант кумулятивного индекса коморбидности) по Miller с соавт., 1992 (Pubmedid: 1594710).

2.2.2. Общеклинические и лабораторные методы исследования

Общеклиническое обследование. При опросе, и методом анкетирования, детально проанализированы жалобы, анамнез и клиническое течение заболеваний, динамика его симптомов. Повышенное внимание обращалось на жалобы, которые могли быть обоснованы, как осложнениями язвенного колита, так и сопутствующей патологией, не связанной с язвенным колитом.

Целенаправленно анализировалась медицинская документация пациентов: карты амбулаторных пациентов, данные ранее сделанных обследований, выписки из стационаров, консультации смежных специалистов. Выявлялось, как был распознан язвенный колит, продолжительность течения до установления диагноза. Оценивался спектр медикаментозного лечения пациентов,

результативность терапии. Конкретизировали наследственную отягощённость по хроническим воспалительным заболеваниям желудочно-кишечного тракта, онкопатологии. Оценивали наличие вредных привычек, профессионально-трудовой анамнез, характер и режим питания, режим дня.

Лабораторная диагностика

Общий анализ крови производился на гематологическом анализаторе CellDynRuby, фирмы Abbott (Германия), общий анализ мочи – на мочевом анализаторе UX2000, производства фирмы Sysmex (Япония).

Уровень гликемии измеряли ферментативным методом на анализаторе «Архитект 8000 (Architect 8000)». Уровень HbA1C исследовали в % на аппарате «Nycocard-reader».

Положение функции печени определяли по уровню билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы крови, которые измерялись с помощью УФ-кинетического теста. Уровень общего билирубина - колориметрическим фотометрическим методом. Оценка липидного обмена производили по данным липидного спектра крови, проведенного на аппарате «Architect 8000» уровня общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), инсулинемии и гликемии натощак (тест-системы «Элексис», компании Хоффманн-ля Рош).

Фекальный кальпротектин (ФКП). Концентрацию ФКП измеряли количественным иммуноферментным анализом с применением поликлональных антител. Образцы кала (1—2 г) привозили в лабораторию не позднее чем через 4 ч после акта дефекации в индивидуальном стерильном контейнере. Измеряли концентрацию ФК в микрограммах на 1 г; показатель более 100 мкг/г принимали как положительный результат исследования.

Иммунологические и иммуногистохимические методы исследования.

Анализ состояния иммунитета включал оценку параметров как клеточного (Т-лимфоциты), так и гуморального (В-лимфоциты, IgG, IgA, IgM) иммунитета. Оценивались показатели ЦИК (циркулирующих иммунных комплексов) и фагоцитарная активность нейтрофилов.

Иммунологическое обследование больных проводили по стандартным методикам. Определение Т-л (Е-РОК) и В-л (М-РОК) осуществляли методом разеткообразования. Концентрацию ЦИК определяли по модифицированной методики (Д.В. Стефани и соавт., 1996) на основе реакции преципитации иммунных комплексов 3,5% раствора полиэтиленгликоля (молекулярная масса 6000) на аппарате «Labsystem Multiscan Plus»), А/О Фексимо, Финляндия.

Степень иммунной недостаточности оценена по В.М. Земскому с соавт, (38): к первой степени относили случаи снижения Тл от 1 до 33%, ко второй степени – случаи уровня Тл от 34 до 66% и к третьей степени иммунной недостаточности – снижение Тл от 67 до 100%.

2.2.3. Инструментальные методы исследования

Инструментальные методы включали рентгенологические и УЗИ методы. По показаниям проводилось КТ, МРТ, ФГС, колоноскопия, виртуальная колоноскопия и гистоморфологическим исследованием биоптатов.

2.2.3.1. Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек выполнялось на аппарате «EsaoteMyLab». Определялись размеры печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их структура. Обращали внимание на признаки холецистита, состояние околопузырной клетчатки, диаметр желчного общего протока. Размеры, эхоструктура почек также были оценены при помощи УЗИ.

2.2.3.2. Рентгенологическое исследование: при подозрении на токсическую дилатацию толстой кишки проводился обзорный снимок брюшной полости. У 78 пациентов была проведена ирригоскопия - 90 исследований.

2.2.3.3. Ректороманоскопия и илеоколоноскопия. Эти методы исследования были выполнены у всех пациентов. Забор биоптатов проводился во всех отделах толстой и подвздошной кишки, в том числе и в интактных отделах. Проведено гистологическое исследование биопсийных материалов (Приложение 1).

На первой стадии наблюдали отек и контактную гиперчувствительность слизистой оболочки. При небольшом механическом раздражении – регистрировалась контактная кровоточивость. Степень кровоточивости от петехиальных до профузных кровотечений колебалась (Приложение 2).

Регистрировались эрозии и язвообразование, полипы и формирование псевдополипов (Приложение 3).

Во всех группах проводилась контрольная эндоскопия. В основной группе через 2 недели отмечалось утихание воспалительного процесса, появлялся сосудистый рисунок. Эндоскопическая картина ремиссии регистрировалась не ранее, чем через 30 дней (Приложение 4).

2.2.4. Оценка качества жизни, психологического здоровья, режима питания и типов пищевого поведения

2.2.4.1. Оценка качества жизни

Оценка неспецифического качества жизни осуществлялась по опроснику SF-36 (Приложение №13).

2.2.4.2. Состояние психического здоровья

Состояние психического здоровья уточнялось по степени ситуативной и личностной тревожности по вопроснику Спилбергера-Ханина, по Шкале тревоги и депрессии HAD (Hospital anxiety and depression scale). Об уровне агрессии судили по показателям теста Басса-Дарки.

Специфический опросник по определению качества жизни пациентов - IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), включал 4 раздела, касающихся кишечных, системных, социальных и эмоциональных проявлений, сумма баллов которых колеблется от 32 до 224 с диапазоном при ответе от 1 до 7. (Приложение 14).

Психологическое состояние анализировалось по данным опросника SF-36 (Shot Form-36) по Ware J.E. et al. (1992). Дополнительно оценивалась степень

тревоги депрессии HAD, которая включает 14 вопросов – по 7 на каждую из шкал. (Zigmond A.S. et al., 1983) (Приложение 15).

О состоянии устойчивости к стрессу судили по психометрической шкале самооценки актуального уровня стресса в течение последнего года (Holmes и Rahe, 1967). Тест описывает собой набор из 43 утверждений, указывающих на различные жизненные события (Приложение 18).

2.2.4.3. Оценка режима и типов питания

Оценивался режим питания и пищевой рацион. О типе пищевого поведения судили по показателям опросника «Оценка пищевого поведения» - DQEB (Dutch Questionnaire of Eating Behaviour) – Голландский опросник пищевого поведения.

2.3. Программа лечения пациентов язвенным колитом

В исследовании апробирована программа «Школа больного хроническими воспалительными заболеваниями кишечника», основной целью которой определены: образовательная задача, психологическая коррекция, достижение хорошего метаболического контроля и удержание достигнутых результатов. Длительность Программы – 30 дней.

Этапы программы:

- 1) Первичный приём: постановка задач и необходимого объема исследования
- 2) По результатам исследований осуществлялись:
 - коррекция выявленных метаболических нарушений;
 - обсуждение канонов правильного питания с учётом предпочтений и противопоказаний;
 - разработка адекватной физической нагрузки;
 - с целью коррекции психоэмоционального состояния пациентов - психологическое тестирование, оценка копинг-поведения;
 - коррекция выбора копинг-поведения и семинары по аутотренингу.
 - оценка эффективности и коррекция медикаментозной терапии, диеты,

психоэмоционального статуса.

Консультации не реже 1 раза в 2 недели для контроля и коррекции лечения, питания.

Компоненты программы:

1. По показаниям коррекция метаболических нарушений.
2. Под контролем самочувствия физическая нагрузка (аэробные нагрузки).
3. Диетотерапия.
4. Контроль и работа по коррекции психоэмоционального статуса в процессе исследования.
5. Медикаментозная терапия с включением по показаниям цитокинотерапии (препарат Ронколейкин).

Основной составляющей Программы «Школа пациента с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника» считается коррекция пищевого поведения, обучение пациентов канонам рационального питания, которые предполагают энергетическое равновесие, сбалансированное питание, соблюдение режима. Научить пациента понимать и соблюдать диетические предписания пожизненно, было нашей целью. Второй компонент программы - коррекция психологического состояния пациентов и проведение занятий в «Школе больного хроническими воспалительными заболеваниями кишечника». Но целью у нас было научить пациента понимать и соблюдать диетические предписания пожизненно.

Дальнейшее диспансерное наблюдение предполагало амбулаторный прием пациентов с обсуждением результатов терапии или для пациентов отдаленных районов Удмуртии – удаленный on-lain контроль состояния (телефон, интернет) 1 раз в 1-2 недели, очные осмотры - не реже 1 раза в месяц.

Медикаментозная терапия.

Медикаментозная терапия проводилась с учетом международных рекомендаций (Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis) и «Рекомендаций по диагностике и лечению

язвенного колита» Российская гастроэнтерологическая ассоциация - Ассоциация колопроктологов России, Одобренный Научно-практическим Советом Минздрава РФ (2020 г.).

Цель лечения - поддержание бесстероидной терапии и профилактика осложнений. Биологическая терапия назначалась пациентам с хроническим непрерывно прогрессирующим или гормонозависимым течением, при гормонорезистентности и низкой эффективностью терапии 5-АСК.

2.4. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка выполнялась аналитическим и статистическим методом на персональной ЭВМ, и с помощью пакета программ STATISTICA 6,0 (Matematica®, США 1995г.). Методами статистического исследования были: линейная описательная статистика с расчетом корреляции средних, стандартных отклонений (corrs/means/SD), критерия Стьюдента (t-test).

О достоверности различий параметров судили критерию Фишера при $p < 0,05$.

Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот встречаемости (%). Сравнение результатов лечения в 2-х независимых группах при нормальном типе распределения проведено методом дисперсионного анализа ANOVA, при иных формах использовался U-критерия Манна–Уитни. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Анализ корреляции переменных проводился при нормальных распределениях по методу Пирсона, при других типах распределения - по методу Спирмена.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных проводилась на персональной ЭВМ, а также с помощью пакета программ STATISTICA6,0 (Matematica®, Matlab®, HarvardGraphics®), StatSoft(США 1995г.). Проведена линейная описательная статистика с расчетом корреляции средних, стандартных отклонений критерия Стьюдента. Достоверность клинико-лабораторных и психоэмоциональных различий проводилась с применением

двухстороннего точного критерия Фишера. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Всего обследован 101 пациент, из них 69 женщин и 32 мужчины в возрасте 18-80 лет с доказанным диагнозом ЯК. На основании особенностей течения заболевания и скорости прогрессирования осложнений сформировано 2 группы: в основную группу вошло 50 больных (41 женщина и 9 мужчин) с хроническим редко рецидивирующим течением (наличие более чем 6-ти месячных периодов ремиссии) - МП ЯК, в группу сравнения вошел 51 пациент (28 женщин и 23 мужчины) с хроническим непрерывно рецидивирующим течением (отсутствие более чем 6-ти месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии) и быстрым формированием осложнений - БП ЯК. Дополнительно для уточнения факторов риска ЯК было дистанционно проанкетировано 83 пациента.

Оценка полиморбидности проведена по индексу Чарльсона и калькулятора CIRS-G (вариант кумулятивного индекса коморбидности) по Miller с соавт., 1992 (Pubmed id: 1594710).

Глава 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ. ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СКОРОСТИ ЕГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ.

3.1. Эпидемиологические аспекты язвенного колита в Удмуртской Республике

В Удмуртской Республике амбулаторная помощь и диспансеризация больных язвенным колитом проводятся преимущественно участковыми терапевтами и реже, врачами колопроктологами. Диспансеризация пациентов, включенных в исследование, проводилась терапевтами – 61 (60,4%) пациентов, гастроэнтерологами – 21 (20,8%), хирургами совместно с гастроэнтерологами – 8 (7,9%) и, значительно реже, врачами колопроктологами – 11 (10,8%) человек. Консультация колопроктологов проводилась в Республиканской больнице по квотам, выделяемым для пациентов городов Ижевска и районов Удмуртии.

Стационарная помощь больным язвенным колитом преимущественно оказывается в гастроэнтерологических и терапевтических отделениях больниц городов республики. При хирургических осложнениях госпитализация всех пациентов осуществляется в колопроктологическое отделение многопрофильного лечебного учреждения г. Ижевска (1 РКБ МЗ УР). Динамика госпитализации пациентов с язвенным колитом за последние 7 лет (2013-2020 годы) отражена на рисунок 3.1.

Зарегистрировано снижение госпитализаций в республиканскую больницу и, прежде всего, в колопроктологическое отделение 1 РКБ с возрастанием количества госпитализаций в городские и центральные районные больницы. Снижение количества госпитализаций в специализированное отделение, прежде всего, объясняется тем, что за последние 4 года были пересмотрены показания к стационарному лечению пациентов язвенным колитом в колопроктологические отделение 1 РКБ - неэффективность консервативной терапии на амбулаторно-поликлиническом этапе и при госпитализации в МУЗ и БУЗ Удмуртии. Показатели приведены на рисунок 3.1.

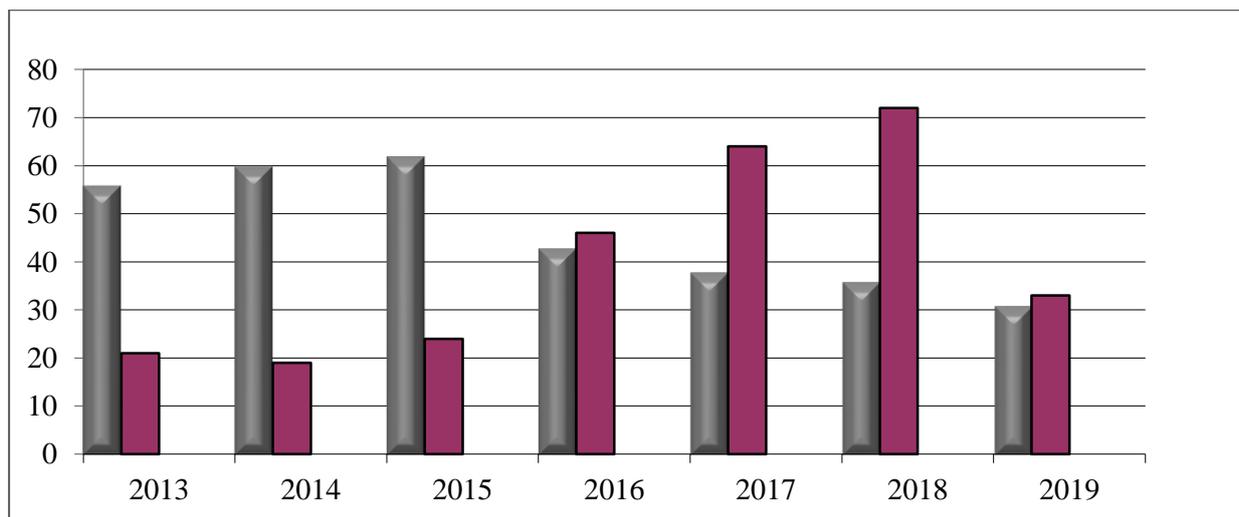


Рис. 3.1. - Число пролеченных пациентов язвенным колитом в колопроктологическом отделении 1 РКБ Ижевска, городских ЛПУ и ЦРБ республики (2013-2019 гг.).

Показателем повышения эффективности и возможностей оказания медицинской помощи этой группе пациентов явилось отсутствие значимого повышения госпитализаций в 2016-2019 годах, связанных с экстренными показаниями и необходимостью оперативного вмешательства, что зарегистрировано при ежегодном росте количества вновь выявленных случаев язвенного колита (рисунок 3.2.).

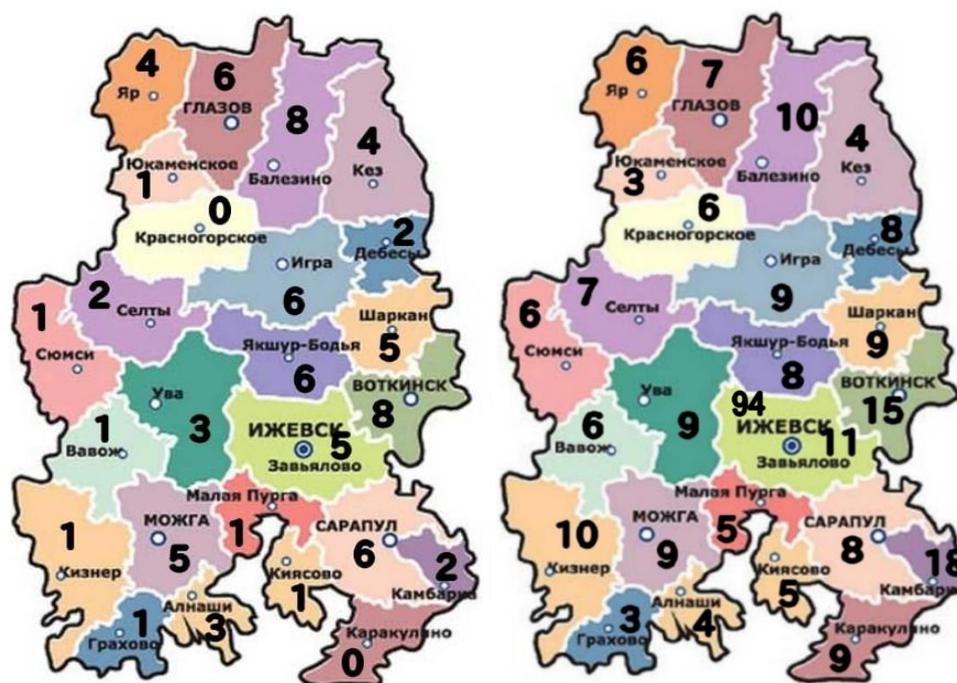
В связи с пандемией COVID 19 и перепрофилированием части ЛПУ в больницы, оказывающие помощь этой категории пациентов, зарегистрировано снижение плановой госпитализации в колопроктологическое отделение 1 РКБ в 2020 и 2021 году в 2 раза, а также поступление в стационар пациентов в тяжелом состоянии и по экстренным показаниям. Реализовать в этот период второе показание к госпитализации - прогрессирующие осложнения заболевания, необходимость уточнения диагноза, решение вопроса об оперативном лечении было очень сложно.

Госпитализация в гастроэнтерологическое отделение 1 РКБ, напротив, возросла, составив в 2016 год – 20 пациентов, 2017 год – 36, 2018 год – 40, 2019 год – 59, 2020 год – 62 пациента.

Анализ динамики количества больных язвенным колитом в районах республики данных, представленных на рисунке 3.2, позволяет сделать два важных вывода.

Во-первых, по данным годовых отчетов за 8 лет зарегистрирован практически трехкратный рост заболеваемости язвенным колитом в Удмуртии. В 2013 году число зарегистрированных пациентов язвенным колитом составило 188 человек, в 2019 году - 452 человека, в 2021 году - 508 человек.

Во-вторых, преобладающая негативная динамика выявления патологии в районах реализации программ ликвидации военно-промышленного комплекса (ВПК): г. Глазов, пос. Кизнер, пос. Камбарка, г. Воткинск, где количество больных за период наблюдения увеличилось в 3,8 раза.



Заболeваемость ЯК в Удмуртии по данным 2013 года **Заболeваемость ЯК в Удмуртии по данным 2020 года**

Рисунок 3.2. - Динамика заболеваемости ЯК в Удмуртии 2013-2019г.г.

Связать зарегистрированную динамику заболеваемости непосредственно с фактом ликвидации химического оружия не представляется возможным и, скорее всего, было бы ошибочным, т.к. динамика показателя имела десятилетний

интервал. Скорее всего, основным вкладом были материальные и психоэмоциональные проблемы населения.

Кроме того, это можно расценить как повышение эффективности работы врачей первичного звена по данной проблеме, а также республиканских колопроктологов и гастроэнтерологов.

В городах Удмуртской республики количество больных, состоящих на «Д» учете, возросло в 3,7 раза (с 89 до 327 пациентов). В районах республики их количество увеличилось в 2,0 раза (с 99 до 181 пациента).

Проанализирована взаимосвязь заболеваемости язвенным колитом с гендерной принадлежностью пациентов, возрастом больных при манифестации язвенного колита и продолжительностью жизни пациентов.

Соотношение мужчин и женщин, состоящих на диспансерном учете по данным годовых отчетов на конец 2020 года в Удмуртии, практически не различалось, составив 245 против 263 пациентов. Из них в городах Удмуртии проживало 147 (28,9%) мужчин и 180 (35,4%) женщин, в районах республики - 98 (19,3%) мужчин и 83 (16,3%) женщин.

Заболеваемость язвенным колитом была значимо выше у городского населения как среди мужчин (1,47 против 1,0), так и среди женщин (2,2 против 1,0). Возраст пациентов, состоящих на «Д» учете, представлен на рисунках 3.2 а и 3.3. б.

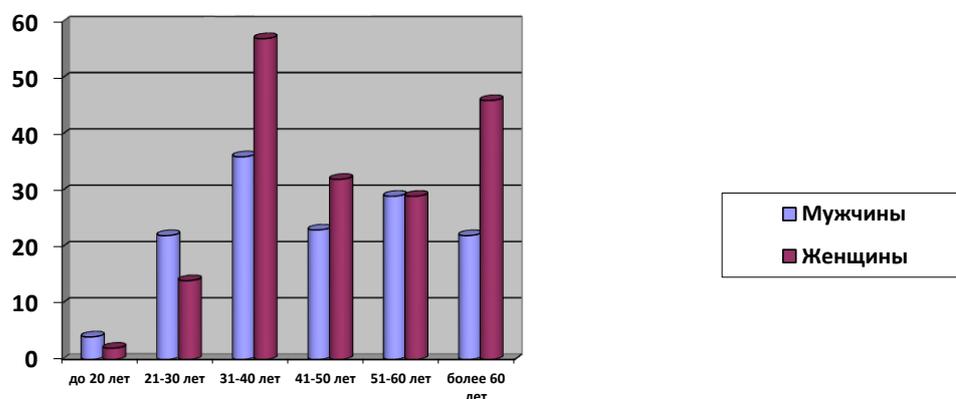


Рисунок 3.3 а. - Возраст пациентов, проживающих в городах УР состоящих на «Д» учеты с диагнозом ЯК на 2020 год

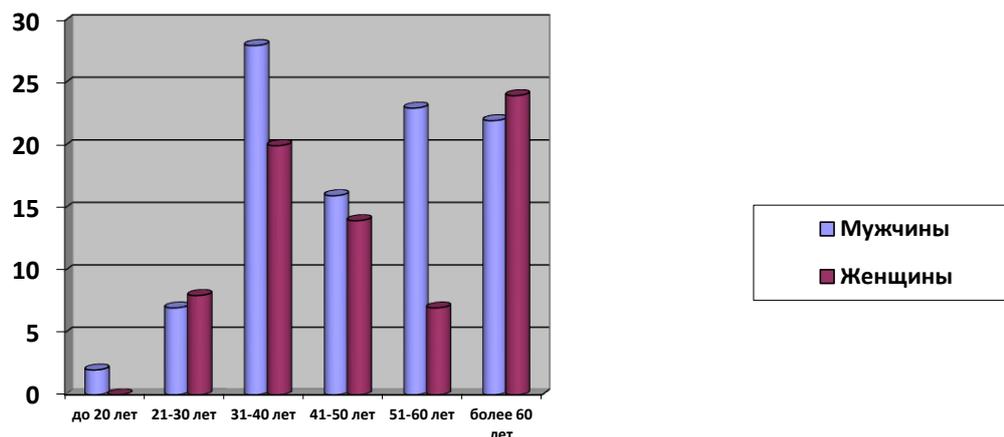


Рисунок 3.3 б.- Возраст пациентов, проживающих в сельской местности УР состоящих на «Д» учеты с диагнозом ЯК на 2020 год.

При анализе возраста манифестации язвенного колита у взрослых (рисунок 3.4.) зарегистрировано два пика заболевания с характерными особенностями течения.

Первый пик приходился на возраст до 30-40 лет и характеризовался быстро прогрессирующим течением ($r=0,59$; $p<0<01$).

Второй пик пришелся на возраст более 60 лет и характеризовался благоприятным прогнозом и медленной прогрессией патологического процесса ($r=0,65$; $p<0<001$).

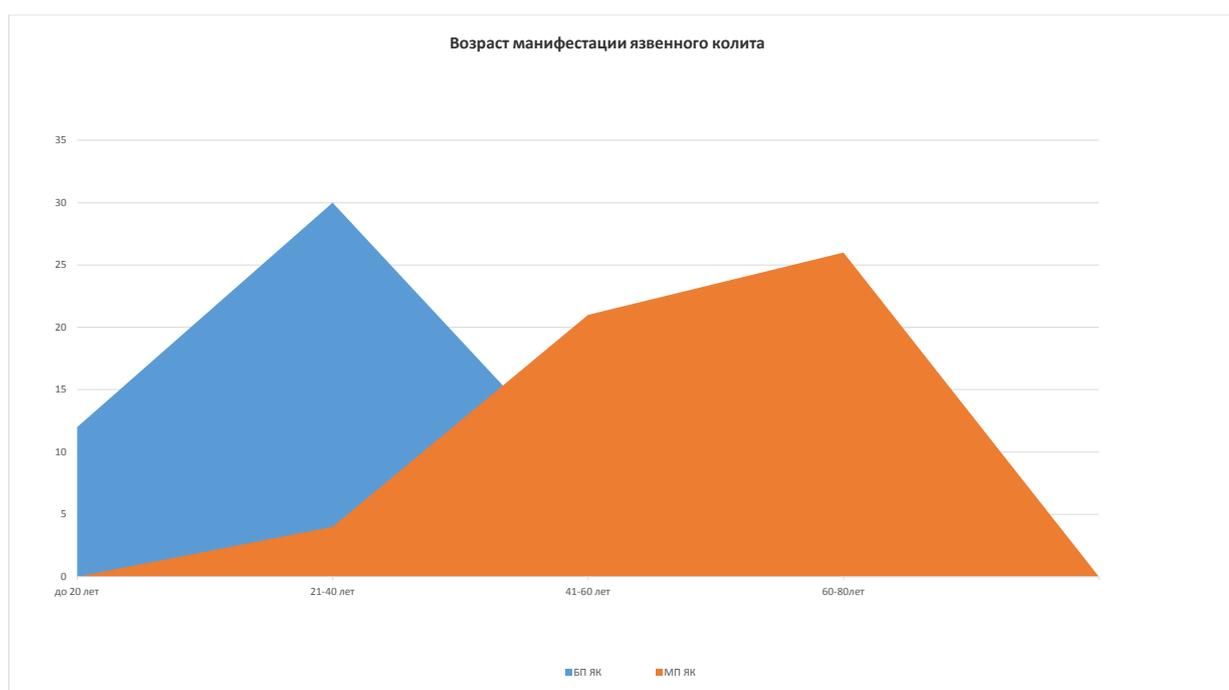


Рисунок 3.4 - Возраст манифестации язвенного колита

Продолжительность заболевания пациентов ЖК в Удмуртии представлена на рисунке 3.5. Продолжительность течения заболевания за период наблюдения имела тенденцию к увеличению, однако, количество пациентов, имеющих продолжительность ЖК более 10 лет, значимо не возросла, составив на окончание 2020 года среди мужчин 4,08%, среди женщин – 4,94%.

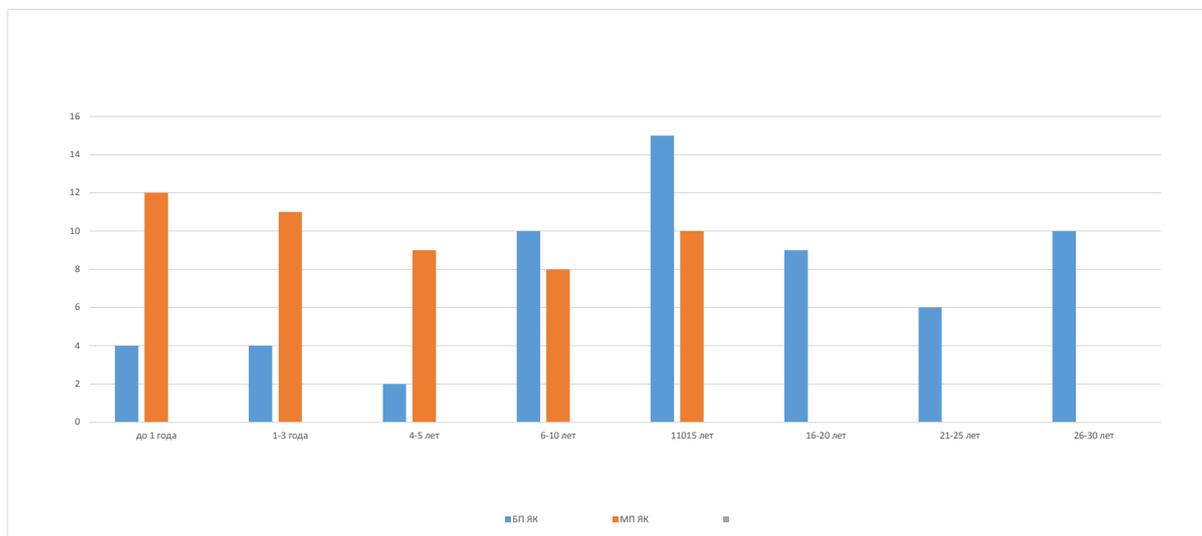


Рисунок 3.5.- Продолжительность течения ЯК в УР на 2020 год

При анализе данных освидетельствования пациентов ЖК с целью определения группы инвалидности не выявлено значимой динамики показателей в городах республики, в то время как в районах Удмуртии этот показатель вырос в 2,4 раза (рисунок 3.6.).

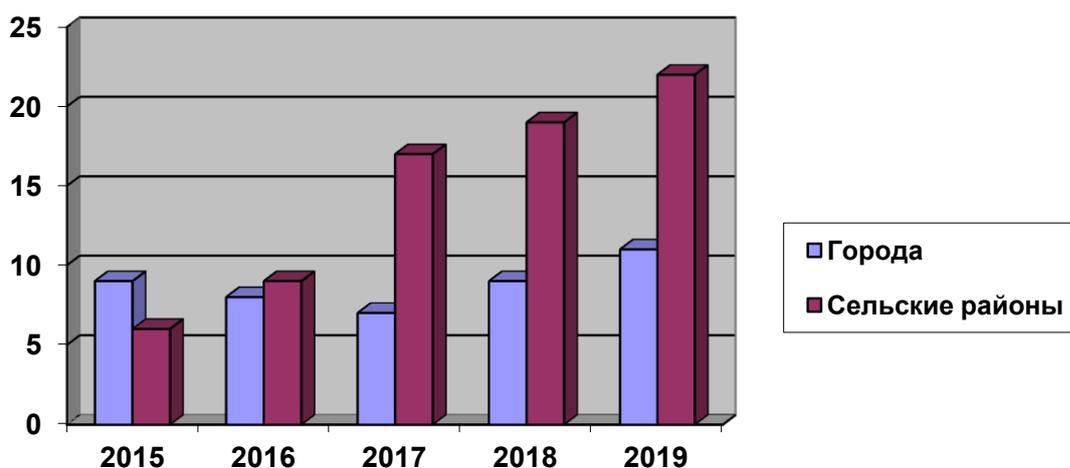


Рисунок 3.6. - Данные выхода на инвалидность пациентов язвенным колитом (% от количества лиц состоящих на «Д» учете)

3.2. Факторы риска и предикторы прогрессирования язвенного колита

Факторы риска язвенного колита проанализированы с позиции основных положений гигиенической гипотезы, активно обсуждаемых в последние годы. В обзоре литературы мы представили *гигиеническую гипотезу*, объясняющую динамику аутоиммунных заболеваний, в том числе, язвенного колита, отсутствием тренировки иммунитета [40, 48, 52, 53, 64, 67, 100,102, 109, 111, 115].

Одной из поставленных в исследовании задач, было подтверждение позиции Омской школы гастроэнтерологов и колопроктологов, что «избыточное соблюдение в семье гигиенических навыков сопровождается снижением воздействия на организм чужеродных антигенов и может оказать в дальнейшем влияние на повышенную иммунную реакцию при контакте с микробами и вирусами во взрослом возрасте». Кроме того, мы проанализировали роль посещения ребенком детского сада или воспитания в большой семье, где они чаще встречается с инфекциями.

Анализ проводился дистанционно. Из 184 пациентов с ЯК, 82 человека проживало в сельской местности, 102 человека - в городе. В эти группы вошел 101 пациент, включенный в исследование.

Место жительства (город, поселок, село, деревня) не имели значения для особенностей течения заболевания ($r=0,12$; $p>0,05$). Отмечены значимые различия выбора питьевой воды в группах с БП и МП ЯК. В группе с МП ЯК отсутствовали различия в употребляемой воде, в группе БП ЯК семьи предпочитали фильтрованную воду. При диагностике ЯК семьи с БП ЯК в 84,7% случаев переходили на употребление воды, очищенной через фильтры, вне зависимости от места проживания, в том числе, проживающие в селе, городе или коттедже. Только 30% семей при этом знали степень очистки воды.

Подтвердилась роль активного применения средств для мытья посуды, так в семьях с БП ЯК химические средства для мытья посуды постоянно использовались в 7 раз чаще. В остальных случаях ее использовали крайне редко

(флакона в 100 мл жидкости хватало на 9-12 месяцев), т.к. предпочиталось применение соды или горчицы.

Зарегистрирована еще одна позиция, подтверждающая гигиеническую гипотезу, – посещение больными детского сада. Соотношение пациентов, которые в детстве посещали детский сад не менее 2 лет в группах БП ЯК / МП ЯК - 1,0 / 6,0. Это подтверждает положительную иммуномодулирующую роль перекрестной инфекции, с которой все дети встречаются в детских садах.

Дополнительным фактором, подтверждающим гигиеническую гипотезу, может служить то, что при МП ЯК большинство детей входило в диспансерную группу ДЧБ (длительно и часто болеющих детей), т.е. им проводилась периодически терапия витаминами и иммунокоррекция, при ОРВИ и гриппе – противовирусная терапия. Мы не могли оценить вклад частых курсов антибиотиков в заболеваемость ЯК, т.к. показания к их назначению в Удмуртии четко определены и ограничены, контролируются как внутри больниц, так и страховыми компаниями.

Таким образом, получены данные отрицательной роли использования химических средств мытья посуды, которые приводят к снижению антигенного воздействия на организм и могут быть причиной чрезмерной иммунной реакции при контакте с микробами во взрослом возрасте.

Факторы риска язвенного колита

Предикторы развития и особенностей прогрессирования заболевания были проанализированы с целью выявления не корригируемых (наследственность, национальная принадлежность) и корригируемых факторов риска: профессии, образа жизни, питания и др.

Национальность. Основное население Республики Удмуртия: русские – 60%, удмурты – 27%, татары – 6,5%. Не зарегистрировано роли национальной принадлежности к возникновению язвенного колита.

Наследственность. Не зарегистрирован значимый вклад наследственности в развитие язвенного колита. Только у 11 пациентов мать болела данной патологией и 12 пациентов имели родственников 2-4 степени родства со стороны

матери или отца, больных язвенным колитом что составило 4,5%. Отмечена преобладающая взаимосвязь наследования по женской линии.

Однако, из 23 пациентов с наследственной предрасположенностью к заболеванию, 18 (78,3%) относились к финно-угорской языковой группе.

Отягощенная наследственность по патологии желудочно-кишечного тракта выявлена у 302 (59,4%) пациентов. В детстве из 184 пациентов, предоставивших диспансерные карты педиатров, 171 (92,9%) респондентов обращались к педиатрам с жалобами на патологию гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта.

Возраст. В эпидемиологической структуре больных ЯК в УР выявлено преобладание пациентов трудоспособного возраста. Группа с быстро прогрессирующим ЯК включала больных от 18 до 42 лет - 48 человек (94,1%) и 3 (5,9%) пациента в возрасте 52, 59 и 61 год. В группу с медленно прогрессирующим течением ЯК вошло 48 пациентов (96%) в возрасте 60 – 79 лет, 2 пациента в возрасте 29 и 34 года (4%).

Психоэмоциональные нагрузки. Среди работающих пациентов практически каждый обращал внимание на психоэмоциональные нагрузки. Чаще всего отмечалась высокое психоэмоциональное напряжение на работе, продолжительная работа с компьютером, работа в ночное время, высокий уровень стресса.

Вредные факторы производства выявлены у 12 работников нефтяной и газовой промышленности. Продолжительность работы на этих производствах и степень профессиональной вредности не были связаны с развитием ЯК, но оказывали влияние на особенности его течения: скорость прогрессирования заболевания ($r=0,42$; $p<0,01$), его осложнений ($r=0,51$; $p<0,01$). Пациенты отмечали тяжелый физический труд, запыленность помещения, шум на рабочем месте, излучение, работу с ядохимикатами.

Проблемы взаимоотношений в семье. Основной вклад в неблагоприятное течение ЯК вносили проблемы межличностных взаимоотношений на работе ($r=0,44$; $p<0,01$) и менее - в семье ($r=0,32$; $p<0,05$).

Проанализированы условия труда у 102 пациентов ЯК, из них у 50 пациентов с медленно прогрессирующим течением заболевания и у 51 пациента с быстрым прогрессом его течения (таблица 3.1.). У 72% пациентов ЯК трудовая деятельность связана с высокими эмоциональными нагрузками (работники МВД, программисты, преимущественно freelancer, врачи скорой помощи, учителя, экономисты и одна студентка медицинской академии).

Таблица 3.1. - Характеристика пациентов по профессии

| Профессия | МП ЯК n-50 | | БП ЯК n-51 | |
|--|---------------|------------|---------------|------------|
| | Абс. число | % | Абс. число | % |
| Программисты (<i>freelancer</i>) | - | - | 10 | 19,2 |
| Учителя | 2 | 4,08 | 8 | 15,4 |
| Экономисты | 17 | 34,69 | 4 | 15,4 |
| Медицинские работники: | 5 | 10,2 | 8 | 15,4 |
| Врачи ССМП | - | | 4 | |
| Хирурги | - | | 3 | |
| Другие специальности | 5 | | 1 | |
| Юристы (следователи, прокуроры, судьи) | - | | 6 | 11,5 |
| Работники вредных производств | 10 | 20,4 | 5 | 9,6 |
| Артисты | 1 | 2,04 | 1 | 1,9 |
| Предприниматели | 1 | 2,04 | 6 | 11,5 |
| Студенты | 4 | 8,2 | 1 | 1,9 |
| Таксисты | 1 | 2,04 | 5 | |
| Сельскохозяйственные работники | 8 | 16,3 | - | |
| Машинисты локомотивов | - | - | 5 | 9,6 |
| | 49 | 100 | 52 | 100 |

Таким образом, в группе пациентов с относительно благополучным течением ЯК отсутствовали программисты типа фрилансеров (*freelancer*: дизайнеры, оптимизаторы, копирайтеры, верстальщики сайтов и др., оказывающие услуги в сети), которые не имели стабильного дохода и постоянной занятости, работали преимущественно ночью.

Зарегистрировано быстрое прогрессирование заболевания у лиц с высокой степенью *психоэмоциональной напряженности* работы. Два педагога, включенные в группу с МП ЯК, работали учителями младших классов, в отличие от преподавателей группы с БП ЯК, представленной директором школы, 2-мя завучами учебного заведения, 5-ю преподавателями выпускных старших классов, которые показали при анализе анкет наряду с высокой степенью ответственности и высокую степень амбициозности.

В группе с МП ЯК зарегистрирован только 1 представитель среднего бизнеса («хозяин» стабильно работающей парикмахерской), в отличие от группы с БП ЯК, представленной 2 бизнесменами - начальниками производства, представителями экономически «проблемного» и нестабильного бизнеса, например, сезонного ремонта и строительства домов, прима-балериной театра и т.п.

Трудящиеся вредных производств, в том числе сельскохозяйственные рабочие, оказались в группе со стабильным течением заболевания (!), все юристы (следователи, прокуроры, судьи), включенные в исследование, оказались в группе с нестабильным, быстро прогрессирующим течением ЯК.

Четверо студентов, включенных в группу с МП ЯК, учились на филологическом, историческом и агрономическом факультетах ВУЗов, имели средний балл $3,9 \pm 0,4$, относились к занятиям «особенно не напрягаясь», материально поддерживались родителями, никто из них не подрабатывал во внеурочное время. Единственная студентка с быстро прогрессирующим язвенным колитом проходила обучение в медицинской академии и имела средний балл 4,75.

Медицинские работники группы с МП ЯК были представлены следующими специальностями: не оперирующим окулистом, двумя дермато-венерологами, врачом-аллергологом и фельдшером ФАП, а также двумя стационарными медицинскими сестрами, которые не дежурили ночью.

В группе БП ЯК было 3 оперирующих хирурга, 1 врач и 3 фельдшера скорой медицинской помощи, которые на момент обследования были комиссованы МСЭК с определением 2 и 3 групп инвалидности.

Образование. Особенностью уровня образования в группе с быстро прогрессирующей патологией было то, что 90,4% имели высшее образование, которое только у 40 (76,9%) пациентов соответствовало занимаемой должности (таблица 3.2).

Таблица 3.2. - Характеристика пациентов язвенным колитом по уровню образования

| Профессиональный фактор | МП ЯК n-50 | | БП ЯК n-51 | |
|------------------------------|---------------|-------|---------------|-------|
| | Абс. | % n | Абс. | % n |
| Высшее | 26 | 53,1% | 47 | 90,4% |
| Среднее, среднее специальное | 18 | 36,7% | 5 | 9,6% |
| Учащиеся | 4 | 8,2% | - | |
| Всего | 49 | 100,0 | 52 | 100,0 |

Шесть пациентов ЯК работали таксистами с серьезными нарушениями *режима питания и чередования процессов «сон-бодрствование»*. Более того, двое пациентов группы БП ЯК брали заказы на перевоз пассажиров на длительные расстояния - более 300 км, при этом один из них 9 месяцев работал после проведенной колонпроктэктомии 2 года ездил с калоприемником! Большинство пациентов (75%), имели низкий и очень низкий *материальный доход*.

При оценке факторов риска, оказывающих влияние на особенности течения заболевания и эффективность его лечения, было уделено внимание наличию у пациентов *семьи и внутрисемейным взаимоотношениям*.

Из 101 пациента, включенных в программу исследования, полная семья была только у 46 (45,5%) человек, из них у 11 женщин и 35 мужчин. Однако, при оценке взаимоотношений в семье по визуально-аналоговой шкале (ВАШ от 0 до 10 баллов) никто из респондентов не поставил балл выше 7. Только 18 (17,8%) больных отметили их как хорошие (5-7 баллов). В остальных случаях пациенты оценивали взаимоотношения в семье как удовлетворительные – 62 (61,4%), а

каждый 5-й пациент – как неудовлетворительные – 21 (20,8%), представленные на рисунок 3.5.

Зарегистрирован низкий уровень социальной адаптации, проблемы внутрисемейных взаимоотношений: развод супругов – 6 (5,9%), разъезд супругов – 13 (12,9%), увольнение с работы, выход на пенсию – 20 (42,6%) со значительным снижением материального дохода. Отмечалась связь заболевания с появлением/усилением конфликтности в семье – 13 (12,9%) человек, серьезные проблемы взаимоотношений с родственниками – 64 (63,4%) респондентов, которые были наиболее характерны для больных с быстро прогрессирующим течением заболевания (рисунок 3.7.).

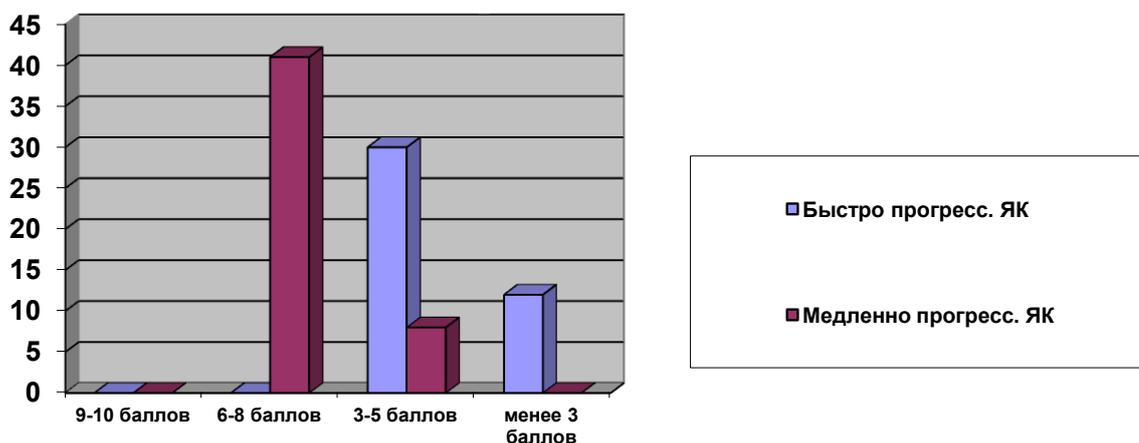


Рисунок 3.7. - Взаимоотношения в семье пациентов ЯК (по шкале ВАШ)

Пациенты с БП ЯК во всех случаях регистрировали напряженные внутрисемейные взаимоотношения.

3.3. Особенности рациона питания и пищевого поведения пациентов язвенным колитом

При оценке *рациона питания* анализировался режим питания и его полноценность (соотношение белков-жиров-углеводов). Более полноценный рацион питания, обеспеченность витаминами выявлен в семьях, проживающих в сельской местности, и в семьях пациентов, имеющих свое хозяйство, сад или огород по отношению к городским жителям, которые преимущественно

приобретали продукты питания в магазинах. Возможно, это объясняет соотношение 3:1 пациентов с МП ЖК: БП ЖК, проживающих в городе и в селе.

Оптимальное сочетание белков, жиров, углеводов у больных ЖК практически не регистрировалось, что, возможно, было связано с частым диспепсическим синдромом, когда больные ограничивали себя в свежих овощах и фруктах.

Лучшее сочетание белков-жиров-углеводов, а также макро- и микроэлементов, витаминизированной пищи в 3 раза чаще регистрировалось у пациентов с медленной прогрессией заболевания. В этой группе был менее выражен недостаток витаминов, выше потребление свежих овощей и фруктов (рисунок 3.8.).

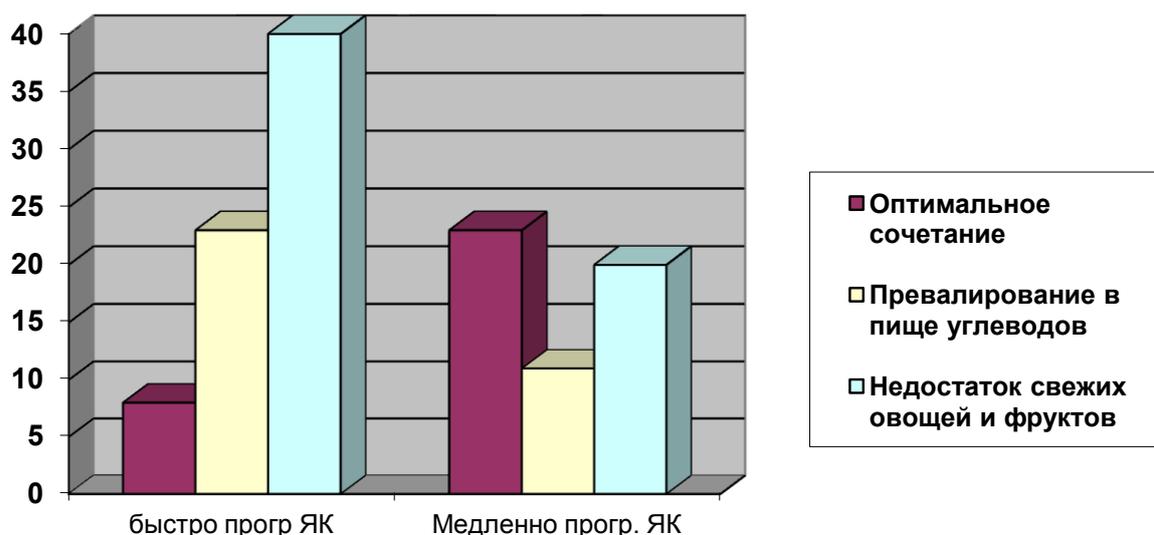
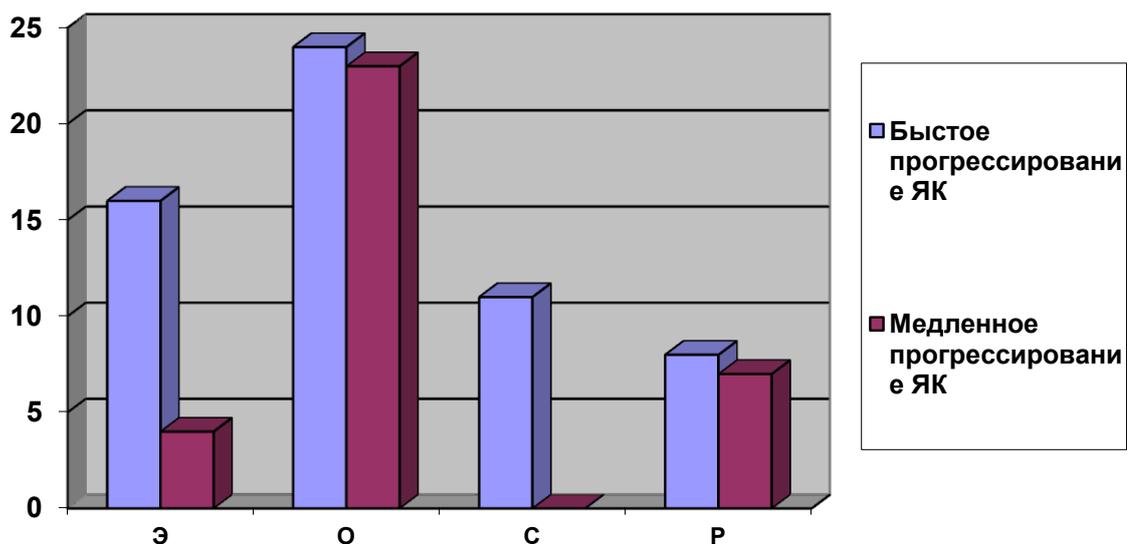


Рисунок 3.8. - Особенности рациона питания пациентов ЖК

При оценке *типов пищевого поведения* отмечена высокая частота (более 80%) случаев нарушений, что может быть одним из пусковых механизмов развития ЖК (рисунок 3.9.).



Э-экстернальный, О-ограничительный, С-смешанный, Р-рациональный.

Рисунок 3.9. - Типы пищевого поведения и их сочетания у пациентов

Каждый второй пациент обеих групп больных ЯК: 24 (47,1%) при БП ЯК и 23 (46%) при МП ЯК был склонен к 1 ограничительному типу пищевого поведения. Не исключена связь с тем, что в анамнезе у большинства пациентов в детские годы регистрировались проблемы желудочно-кишечного тракта.

В детстве семья этих больных, а затем и они сами пытались регулировать питание с жестких позиций: делили еду на правильную и неправильную, здоровую и нездоровую, выделяя «запрещенную» еду. Этот вариант питания способствовал созданию эмоционального напряжения, которое со временем могло аккумулироваться через срывы режима и рациона питания с последующим чувством вины и стремлением наказать себя с помощью очередной более жесткой диеты. Этот вариант дополнительно мог оказать влияние на психоэмоциональное состояние пациентов.

Следующий тип особенностей питания пациентов ЯК – эмоциональный тип - зарегистрирован у 16 человек (31,4%) с БП ЯК и 4 (8 %) с МП ЯК, когда еда выступала не как средство контроля над жизнью, а как некий друг, утешитель, психотерапевт при волнении, тревоге, депрессии. На первых этапах заболевания пациентам было гораздо легче съесть торт, чем корректировать эмоции или

освоить методы осознанного питания, налаживания связей эмоций с телом и чувством голода.

Экстернальный тип нарушения питания выражался в том, что пациенты не пытались регулировать пищевое поведение, принимая пищу без ощущения чувства голода.

Экстернальный тип питания практически не встречался и зарегистрирован только у 1(1,9%) пациента с БП ЯК и 3 (6%) пациентов с МП ЯК. В остальных случаях регистрировался рациональный тип питания, характерный для МП ЯК.

Для пациентов с медленно прогрессирующим ЯК – 20 (40%), было характерно приближение диеты к оптимальному сочетанию белков, жиров и углеводов с регулярным включением в пищевой рацион свежих овощей и фруктов в отличие от пациентов с быстро прогрессирующим течением ЯК.

В рамках анализа факторов риска ЯК практический интерес представляет ответ на вопрос: *язвенный колит и алкоголь: есть ли связь?* Имеются лишь единичные исследования роли алкоголя, как факторов риска ЯК и его влияния на особенности течения заболевания.

Большинство пациентов с МП ЯК предпочитали вино и употребляли алкогольные напитки не более 1-3 раз в месяц или практически не употребляли. Больные с БП ЯК предпочитали крепкие напитки и употребляли их достаточно часто.

Полученные данные не позволяют сделать однозначные выводы и, тем более, рекомендовать вино для более благоприятного течения заболевания. Тем не менее, перспективны долгосрочные клинические исследования.

Частота и вилы употребляемых алкогольных напитков приведены на рисунке 3.10.

Учитывая, что ряд районов Удмуртии расположен по реке Каме, где у рыб и животных в прибрежных областях высок процент гельминтозов, а также то, что при госпитализации у всех пациентов ежегодно в рамках диспансеризации оценивается кал на яйца гельминтов, и в обязательном порядке анализируются истории болезни пациентов. За период наблюдения в 2013-2019 гг. анализ

показателей бакпосева и оценка кала на яйца гельминтов не выявил их значимой роли в определении скорости прогрессирования ЯК.

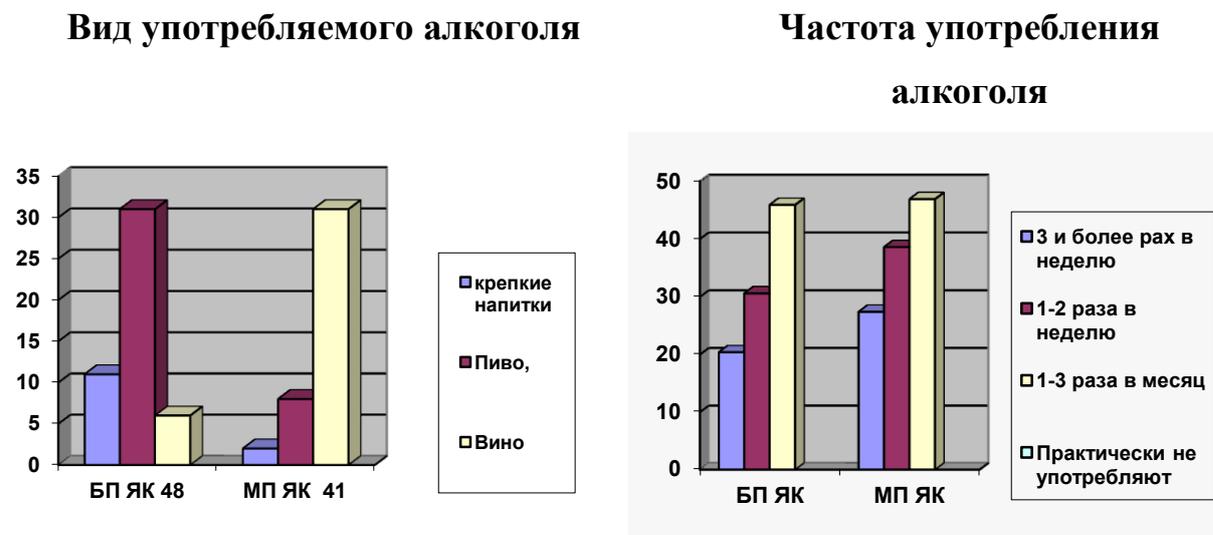


Рисунок 3.10. - Частота и предпочтительные виды алкоголя у пациентов с язвенным колитом

Таким образом, при анализе факторов риска язвенного колита и факторов, которые могли оказать влияние на особенности его течения и скорость прогрессирования, не получено доказательств роли наследственных факторов в патогенезе заболевания за исключением пациентов, которые были отнесены к финно-угорской языковой группе, где отмечена взаимосвязь наследования по женской линии (пациенты 1-3 линии родства).

Для пациентов была характерна продолжительная работа с компьютером и не только в течение дня, но и ночью (от 10 до 14 часов в сутки), высокая степень психоэмоциональных нагрузок, работа по сменам или в ночное время и т.п.

Зарегистрирована роль проблем межличностных взаимоотношений в семье ($r=0,32$; $p<0,05$) и на работе ($r=0,44$; $p<0,01$).

При оценке влияния роли питания на течение заболевания выявлена высокая частота (более 80%) нарушений режима питания и пищевого поведения, что может вероятно быть одним из пусковых механизмов развития ЯК. Приближенное к оптимальному сочетанию белков-жиров-углеводов в рационе в 3 раза чаще регистрировалось в группе пациентов с медленной прогрессией заболевания.

Важную роль в особенностях течения язвенного колита играла низкая комплаентность врача – больного – его родственников ($p < 0,01$) и, регистрируемая в ряде случаев несогласованность и/или неадекватность рекомендаций специалистов.

Глава 4. КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ОСОБЕННОСТИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО И ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

4.1. Коморбидная патология при язвенном колите

Язвенный колит, как и любая хронически протекающая соматическая патология, протекает на фоне другой патологии, сопутствующей ей, а с учетом аутоиммунной патологии язвенного колита, взаимно влияют друг на друга.

4.1.1. Системная патология у пациентов язвенным колитом с различным течением заболевания

При изучении историй болезни и амбулаторных карт пациентов язвенным колитом выявлена частота патологических процессов различных систем организма (системных внекишечных патологий), которые чаще всего сопровождали язвенный колит, и, обострение которых являлось причиной обострений заболевания, оказывая влияние на скорость его прогрессирования (таблица 4.1.).

Таблица 4.1. - Системные проявления язвенного колита

| Заболевание | МП ЯК n-49 | | БП ЯК n- 52 | |
|---|---------------|-----|----------------|------|
| | N | % n | n | % n |
| Гематологические заболевания: анемия постгеморрагическая и В ₁₂ – филиеведефицитная | 1 | 2,0 | 12 | 23,1 |
| Заболеваний кожи и слизистой оболочки полости рта: <ul style="list-style-type: none">• стоматит, в том числе афтозный стоматит;• узловатая эритема;• пиодермия, фурункулы;• другие кожные осложнения. | 2 | 4.0 | 23 | 44,2 |
| Глазные болезни: воспаление склеры, радужной оболочки глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит) | 1 | 2,0 | 2 | 3,8 |

| | | | | |
|--|----|------|----|------|
| Хроническая патология легких и бронхов: <ul style="list-style-type: none"> • пневмосклероз, легочный фиброз; • эмфизема легких; • хронический бронхит; • перенесенная пневмония. | 4 | 8,1 | 11 | 21,2 |
| Гастроэнтерологические заболевания: <ul style="list-style-type: none"> • хронический гастрит, дуоденит; • язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки; • ГЭРБ; • хр. энтериты и колиты. | 49 | 100 | 52 | 100 |
| Патология гепатобилиарной системы: <ul style="list-style-type: none"> • стеатогепатоз, стеатогепатит; • хронический гепатит; • холецистит; • холангит; • желчно-каменная болезнь. | 11 | 22,4 | 23 | 44,2 |
| Патология суставов и позвоночника: <ul style="list-style-type: none"> • анкилозирующий спондилит; • артрит; сакроилеит; • патология позвоночника. | 13 | 26,5 | 39 | 75,0 |
| Эндокринные заболевания <ul style="list-style-type: none"> • аутоиммунный тиреоидит; • гипотиреоз, тиреотоксикоз; • узловый зоб; • сахарный диабет; • стероидный диабет. | 2 | 4,0 | 21 | 40,4 |
| Хронические заболевания почек | 0 | 0 | 2 | 3,8 |
| Сердечно-сосудистая патология: <ul style="list-style-type: none"> • артериальная гипотония; • артериальная гипертония; • заболевания сердца (миокардит, перикардит, септический эндокардит); • ИБС; • варикозная болезнь; • тромбоз периферических вен; • ТЭЛА. | 8 | 16,3 | 11 | 21,2 |

Как представлено в таблице 4.1. у пациентов язвенным колитом регистрировалось сопутствующая патология всех систем, которые анализировались в исследовании. Наиболее значимой была частота регистрации вовлечения, и/или участия в патологическом процессе сопутствующей патологии при быстро прогрессирующем язвенном колите.

Если заболевания со стороны желудочно-кишечного тракта зарегистрированы у всех пациентов (100%). Частота регистрации патологии гепатобилиарной системы составила 44,2 против 22,4%, при оценке шансов 0,289 против 0,793, ОР (отношение шансов) – 0,365. Патология суставов и позвоночника в группах зарегистрирована в 75% случаев против 26,5% при оценке шансов 0,361 против 3,000, ОР – 0,120. заболевания эндокринной системы составили в группах сравнения 4,0% против 40,4% при показателе ОШ 0,043 против 0,677, ОР – 0,063. Заболевания сердечно-сосудистой системы при МП ЯК зарегистрированы у 16,3% пациентов против 21,2%, при ОР – 0,195.

Ретроспективный анализ дебюта язвенного колита зарегистрировал, что язвенный колит у 92 (91,1%) пациентов манифестировал симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта. Вовлечение в патологический процесс функциональных систем организма представлено на рисунке 4.1.

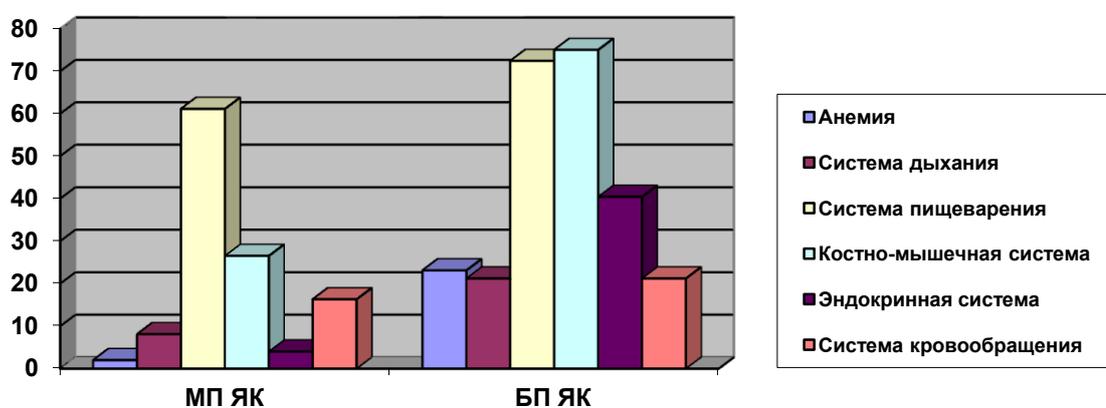


Рисунок 4.1. - Частота системного патологического процесса при БП ЯК и МП ЯК

В среднем соотношение частоты регистрации заболеваний и/или вовлечения в патологический процесс различных функциональных систем организма при МП ЯК и БП ЯК составило 1 против 2, т.е. при МП ЯК регистрировалось в среднем 1,8 заболеваний, тогда как при БП ЯК – 3,76 (χ^2 -2x2 = 8,12; p=0,0008).

4.1.2. Коморбидная патология внутренних органов

При анализе коморбидной патологии оценивались ее варианты в аспекте патологии, сопряженной с заболеванием (коморбидность), так и патологии, патогенетическая взаимосвязь которой с язвенным колитом не была доказана.

В группе с быстро прогрессирующим течением язвенного колита в 36 раз (!) чаще фиксировался хронический рецидивирующий бронхит и хроническая обструктивная болезнь легких ($p < 0,0001$). Отмечено, что в детстве пациенты с МП ЖК находились на диспансерном учете в группе длительно и часто болеющих ОРВИ. Важно, что им лишь в единичных случаях проводилась антибактериальная терапия (нужно отдать должное квалификации педиатров Удмуртии) и лечение ограничивалось общеукрепляющей, противовирусной и симптоматической терапией.

Клинико-инструментальная оценка заболеваний желудочно-кишечного тракта позволила во всех случаях (101 пациент) выявить в анамнезе и при проведении фиброгастродуоденоскопии хронический гастрит, у каждого четвертого пациента регистрировался синдром мальабсорбции, связанный с изменением функции тонкой кишки, и в каждом втором случае - развитие лактазной недостаточности. Синдром нарушенного всасывания зарегистрирован у 26 больных и расценивался по данным анамнеза как приобретенный, связанный с патологией тонкой кишки и поджелудочной железы с развитием вторичной ферментопатии.

Определенный вклад в формирование патологии желудочно-кишечного тракта оказывала несбалансированность питания, аминокислотный дисбаланс, нарушение соотношения между жирными кислотами, водо- и жирорастворимыми витаминами, минеральными солями, что также могло участвовать в формировании быстрого прогрессирования язвенного колита, вовлечения в патологический процесс различных функциональных систем организма, их множественных проявлений и осложнений со стойкими метаболическими расстройствами.

Сравнение биохимических показателей в двух группах больных подтвердило частоту метаболических расстройств, связанных со скоростью прогрессирования заболевания (таблица 4.2.).

Таблица 4.2.- Биохимические показатели у пациентов ЯК

| Показатель | МП ЯК, n=49 | БП ЯК, n=51 | p |
|--------------------------|-------------|-------------|--------|
| Глюкоза, ммоль/л | 5,3±0,7 | 6,5±0,5 | >0,05 |
| ХС, ммоль/л | 4,8±0,1 | 7,9±0,2 | <0,01 |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,35±0,03 | 1,1±0,05 | <0,001 |
| ЛПНП, моль/л | 3,1±0,1 | 3,5±0,1 | 0,2 |
| ТГ, ммоль/л | 1,5±0,1 | 2,6±0,2 | <0,001 |
| КА | 3,4±0,1 | 4,0±0,2 | <0,01 |
| АСТ, Ед/л | 26,0±1,1 | 67,4±10,1 | 0,4 |
| АЛТ, Ед/л | 32,1±2,8 | 74,2±4,9 | <0,01 |
| Общ. билирубин, мкмоль/л | 10,6±1,1 | 12,7±1,4 | 0,1 |
| Мочевина, моль/л | 6,1±0,3 | 6,6±0,3 | 0,1 |
| Креатинин, мкмоль/л | 94,4±2,8 | 296,5±2,6 | <0,001 |

У пациентов с быстро прогрессирующим язвенным колитом значительно чаще регистрировали отклонения показателей углеводного и липидного метаболизма в виде повышенной гликемии натощак ($\chi^2-2 \times 2=0,04$; $p=0,12$), гипертриглицеридемии ($\chi^2-2 \times 2=0,54$; $p=0,02$). Липидограмма пациентов с БП ЯК отображалась низким уровнем «хорошего» холестерина ЛПВП ($\chi^2-2 \times 2 = 6,02$; $p=0,014$) и тенденцией к повышению «плохого» холестерина ЛПНП.

У больных с быстро прогрессирующим заболеванием выявлено повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ), что отражало формирование гепатоцеллюлярной недостаточности. Зарегистрировано, что в этой группе у пациентов чаще регистрировались признаки неалкогольной жировой болезни

печени. Однако различия остальных биохимических показателей в группах не достигали статистической достоверности.

У каждого второго пациента с БП ЯК выявлена патология суставов. Отмечено, что этим пациентам периодически проводились курсы терапии глюкокортикоидами.

В группе МП ЯК было диагностировано только 2 случая заболевания эндокринной системы: диффузный зоб и узловой зоб с первичным гипотиреозом, в то время как в группе сравнения с БП ЯК у каждого третьего пациента регистрировался первичный гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита, требующий медикаментозной коррекции гипотиреоза.

Проанализирована взаимосвязь случаев стероидного диабета и язвенного колита. При быстро прогрессирующем течении ЯК у каждого четвертого пациента диагностировано характерное осложнение продолжительной глюкокортикоидной терапии – стероидный диабет.

Стероидный сахарный диабет имеет синонимичное название – лекарственный диабет, обусловленный высоким содержанием в крови гормонов коры надпочечников – глюкокортикоидов, нарушениями обмена углеводов. Стероидозависимость – «неприемлимость уменьшить дозу кортикостероидов ниже дозы, эквивалентной 10 мг преднизолона в сутки в течение 3 месяцев от начала лечения и/или обострения заболевания в течение 3 месяцев после прекращения терапии стероидами», либо необходимость в двух или более курсах кортикостероидов за 12- месячный период». При этом важно, как указано в «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению язвенного колита!». 2017, что суммарная продолжительность курса не должна превышать 12 недель, а даже при тяжелой атаке язвенного колита !нет доказательств, о целесообразности дозы глюкокортикостероидов более 60 мг в пересчете на метилпреднизолон (т.е. 75 мг преднизолона).

Изучались истории болезни пациентов, которым не удавалось преодолеть стероидозависимость при помощи биологических препаратов и/или иммуносупрессоров.

Проанализирована взаимосвязь продолжительности терапии глюкокортикоидами и формирование стероидорезистентности – сохранения активности заболевания при приеме преднизолона в дозе 0,75 мг/кг/сут на протяжении 4 недель (рисунок 4.2. и 4.3.). Гормональную резистентность удается корректировать в последние годы при помощи циклоспорина А или биологической терапии.

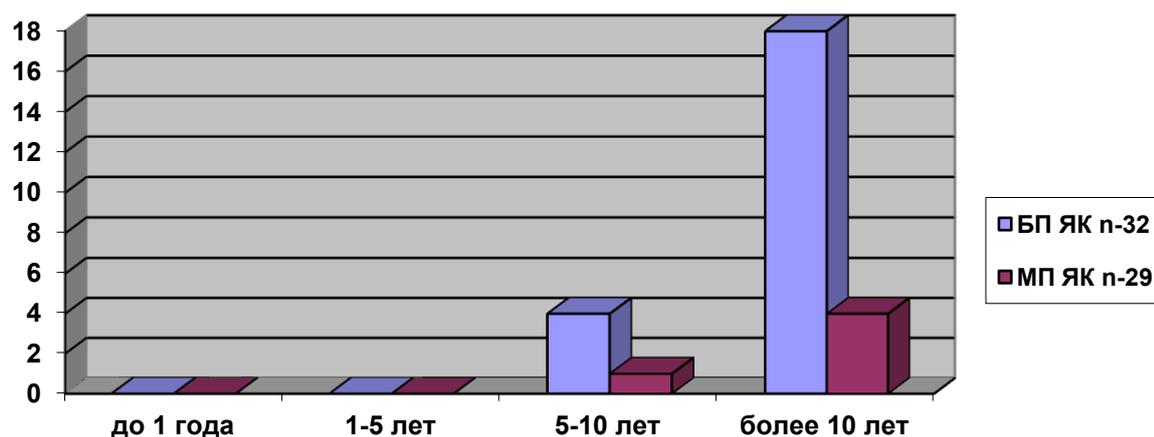


Рисунок 4.2. - Продолжительность терапии язвенного колита и формирование стероидозависимости

Шанс риска формирования стероидозависимости через 10 лет составил при БП ЯК – 2,200, при МП ЯК – 0,208 с границами ДИ – 3,119 до 35,751.

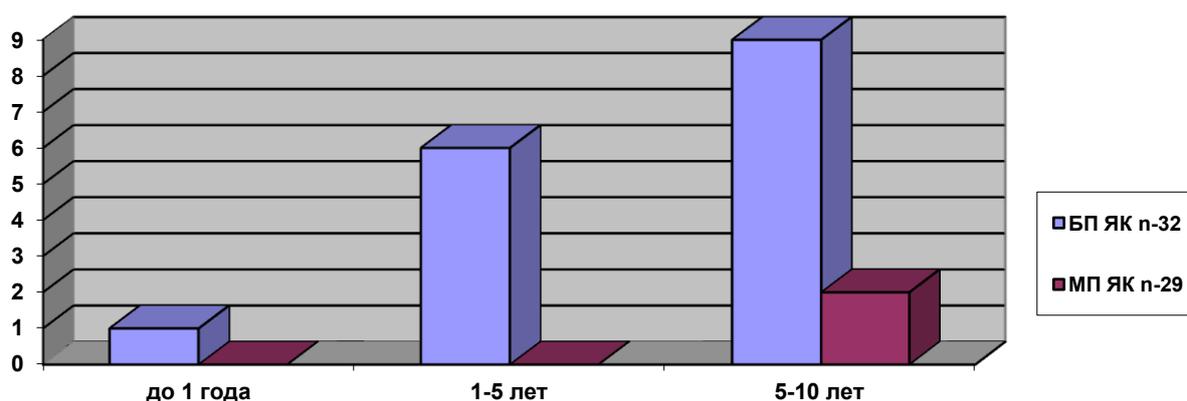


Рисунок 4.3. - Продолжительность ЯК и формирование стероидорезистентности

Шанс риска формирования стероидорезистентности при продолжительности заболевания более 5 лет составил при БП ЯК – 0,391, при МП ЯК – 0,074 с границами ДИ – 1,035 – 26,962.

У всех пациентов преобладали жалобы на быструю утомляемость и значительно реже и менее выражено жалобы на усиление жажды и учащенное обильное мочеиспускание. Не регистрировалось усиления аппетита, характерного для пациентов сахарным диабетом, не имеющих проблем с кишечником, как и увеличения массы тела. Можно предположить, что это, вероятно, было связано с синдромами мальабсорбции и мальдигестии. При регистрации гипергликемии показатели глюкозы крови были в пределах 7,9-14,5 ммоль/л, при незначительном повышении уровня глюкозурии.

Практически все эти пациенты страдали бессонницей, а днем чувствовали себя уставшими, не справлялись с привычными делами, испытывали сонливость. Беспокоило прогрессирующее ухудшение общего самочувствия, головные боли, раздражительность, приливы жара. Часто возникали гнойничковые поражения, сыпь; раны долго не заживали. Были характерны сухость волос, расслоение и ломкость ногтей.

Известно, что влияние глюкокортикоидов на метаболизм углеводов проявляется через увеличение активности глюкозо-6-фосфатазы, отвечающей за реакции образования глюкозы и фосфатной группы, и через торможение активности глюкокиназы, то есть замедления процесса переработки глюкозы в гликоген. Кроме того, стероидные гормоны угнетают синтез белков, усиливая их распад. Ни в одном случае в группах наблюдения и сравнения не зафиксировано манифестации сахарного диабета 1 и 2 типа. Важно подчеркнуть, что продолжительность применения стероидных гормонов была более 6 лет. Все пациенты имели низкую эффективность терапии, глюкокортикоиды принимали не только внутрь и инъекционно, но и *per rectum*; к лечению периодически подключались цитостатики.

Учитывая, что полностью отменить глюкокортикоиды у этой группы пациентов язвенным колитом было невозможно, для коррекции заболевания

назначался продленный инсулин, позволявший в дозе 8-12 ед/сутки, компенсировать нарушения углеводного обмена. В двух случаях пациентам с БП ЯК была проведена по показаниям операция тотальной колонэктомии, после чего в течение 3 месяцев потребность в инсулине исчезла. На данный момент после операции прошло 3 и 5 лет - появления потребности пациентов в инсулине не зарегистрировано. Для коррекции прогрессирующего снижения массы тела, не характерного для сахарного диабета, проводилась коррекция диеты, назначались анаболические гормоны.

Заболевания сердечно-сосудистой системы проявлялись в формировании синдрома гипотонии у каждого третьего пациента. Только у 1 (1,9%) пациента основной группы и 11 (22,4%) пациентов группы сравнения диагностирована гипертоническая болезнь. Ишемическая болезнь сердца диагностирована в 2 (4,1%) случаях в группе сравнения.

При оценке коморбидной патологии отмечена высокая частота случаев анемии при БП ЯК, соотношение частоты регистрации которой с группой МП ЯК составило 12 /1. Практически во всех случаях диагностирована железодефицитная анемия, в 7 случаях – В₁₂-дефицитная анемия.

4.1.3. Анализ оперативных вмешательств пациентов

Анализ количества оперативных вмешательств в течение жизни указывает на высокую степень коморбидности у пациентов с данной патологией (таблица 4.3.).

Таблица 4.3. - Частота операций, перенесенных пациентами с ЯК на 100 человек

| Название операции | МП ЯК n= 49, % n | БП ЯК n=52, % n |
|--|---------------------|--------------------|
| Холецистэктомия | 6 (12,2%) | 8 (15,4%) |
| Медицинский аборт | 3 (6,1%) | 9 (17,3%) |
| Лапаротомия по поводу травмы брюшной полости | - | 2 (13,8%) |
| Диагностическая лапаротомия | 1 (2,0%) | - |

| | | |
|---|------------|-------------|
| Тубэктомия по поводу внематочной беременности | - | 3 (5,8%) |
| Ушивание апоплексии яичника, удаление кисты яичника | 1 (2,0%) | - |
| Ушивание перфоративной язвы | - | 2 (3,8%) |
| Удаление фиброаденомы молочной железы | - | 4 (7,6%) |
| Аппендэктомия | 4 (8,2%) | 15 (28,8%) |
| Пластика паховой грыжи | 1 (2,0%) | 3 (5,8%) |
| Кератомия | 1 (2,0%) | - |
| Склеропластика | - | 2 (1,9%) |
| Тонзилэктомия | - | 4 (7,6%) |
| Пункция гайморовой пазухи | - | 5 (9,6%) |
| Вскрытие флегмоны конечности | 1 (2,0%) | - |
| Гемитиреоидэктомия | 1 (2,0%) | 5 (9,6%) |
| Итого: частота операций на одного больного | 19 (38,8%) | 62 (119,2%) |

Шанс вероятности оперативного вмешательства при МП ЯК составил 0,633, при БП ЯК – 1,192. Отношение риска шансов – 0,531 (нижняя граница ДИ -0,268, верхняя граница ДИ – 1,051).

Таким образом, для пациентов ЯК характерен отягощенный анамнез, сопутствующая патология всех систем, которые анализировались в исследовании, наличие коморбидной патологии, высокая частота заболеваний, потребовавших оперативного вмешательства. Значимых различий в количестве заболеваний и оперативных вмешательствах в основной группе и группе сравнения не выявлено.

4.1.4. Оценка кумулятивного индекса коморбидности

Оценка коморбидности по индексу Charlson не выявила ожидаемых высоких показателей, что было обусловлено тем, что у пациентов не регистрировалась такая патология, как острое нарушение мозгового

кровообращения с гемиплегией или параплегией, хроническая почечная недостаточность, злокачественные опухоли без метастазов и др.). Не встречалась патология, соответствующая 2 - 3 баллам, крайне редко регистрировались заболевания, соответствующие 1 баллу: транзиторные ишемические атаки, преходящие нарушения мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда и др.

Проанализирован кумулятивный индекс коморбидности по калькулятору CIRS-G по Miller с соавторами

Таблица 4.4.- Оценка кумулятивного индекса коморбидности по калькулятору CIRS-G по Miller с соавт., 1992

| Сопутствующие заболевания | МП ЯК n= 49 | БП ЯК n=52 |
|--|------------------------|-----------------------|
| Суммарный балл | 15 | 23 |
| Общее количество категорий с патологией | 10 | 10 |
| Количество категорий с уровнем тяжести "3" и "4" | 1 | 4 |
| Индекс тяжести | 1.5 | 2,3 |

Оценка коморбидности по Miller с соавт. в группах с быстро прогрессирующим и медленно прогрессирующим язвенным колитом позволила выявить достоверные различия в группах наблюдения: соотношение значений суммарного балла в группе с МП ЯК составило 15 против 23 при быстрой прогрессии заболевания. При этом общее количество категорий с патологией в группах было сопоставимо: 10 против 10, а вот количество категорий с уровнем тяжести "3" и "4" при МП ЯК регистрировалось в 4 раза реже, что в группе с БП ЯК.

Шкала GIRS-G, в отличие от других шкал, ориентированных на болезнь, предлагает подход, построенный на интегральном (холистическом) целостном анализе коморбидной патологии у пациента. При этом оценка каждой системы организма осуществляется без специфических диагнозов, что очень сильно отличает ее от других шкал.

В исследовании не удалось учесть все разнообразие всех сопутствующих заболеваний. Ценность кумулятивного индекса позволяет дать характеристику общей соматической патологии – полипатии и проанализировать патологию, которая не упомянута в схеме (рисунок 4.5.).

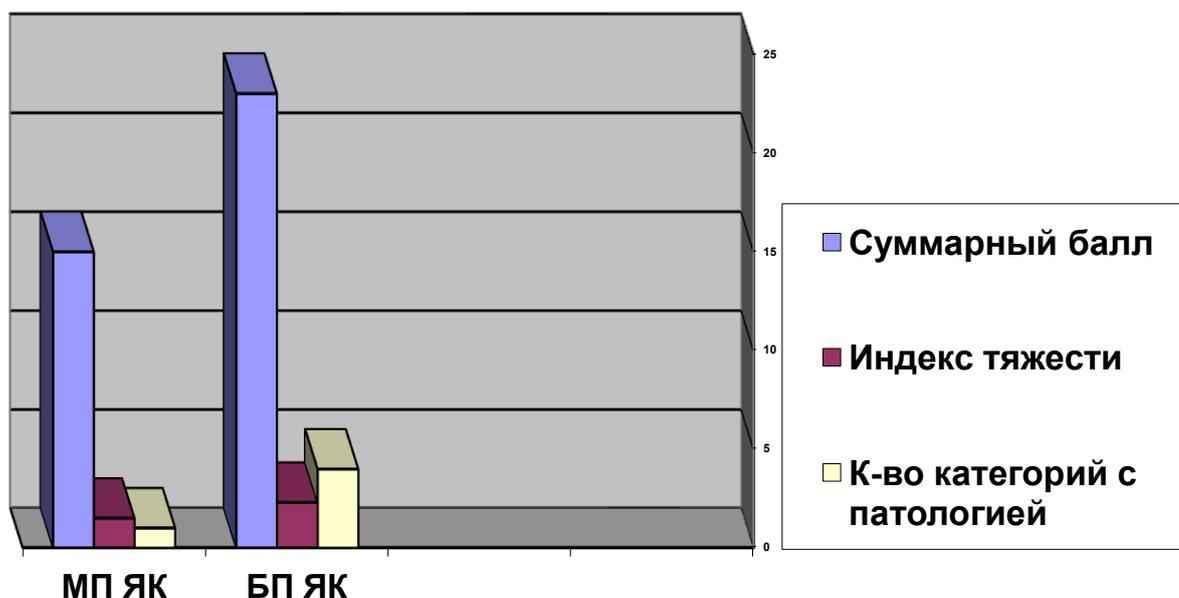


Рисунок 4.5. - Характеристика коморбидности по CIRS-G пациентов, страдающих язвенным колитом

Как представлено на рисунок 4.5, все изучаемые показатели коморбидности по CIRS-G в группах наблюдения были значимо выше при БП ЯК против показателей при МП ЯК.

4.2. Качество жизни пациентов язвенным колитом и скорость прогрессирования заболевания

Важнейшей задачей повышения качества жизни пациентов язвенным колитом является достижение стойкой компенсации заболевания. Среди наиболее частых причин обострения заболевания неоднократно была подтверждена роль

низкой комплаентности с пациентом, краткости рекомендаций специалистов, особенностей психологического состояния пациентов и их родственников.

Для ответа на вопрос: «Какое влияние оказывает язвенный колит на показатели качества жизни?» - применена версия русская опросника MOSSF-36 (MedicalOutcomesStudyShortForm 36). На сегодняшний момент методика SF-36 рассматривается как «золотой» стандарт оценки качества жизни. Обострение заболевания характеризовалось снижением всех показателей, определяющих качество жизни пациентов. Наиболее значимым являлось снижение ролевого физического и эмоционального функционирования ($20,8 \pm 5,1$ и $26,6 \pm 7,4$ балла).

Снижение РФФ отражало роль проблем физических в ограничении жизнедеятельности, прежде всего, в выполнении повседневной работы, и это не только касалось уборки дома/квартиры, работы в саду и на огороде, но и ухода за собой. Каждый второй пациент (мужчина или женщина) отметил, что в воскресные дни предпочитает находиться дома в халате, пижаме, трусах и майке, а в отсутствие семьи - не готовить пищу, например, питаться молоком/чаем с хлебом, заказывать доставку пищи на дом и др.

Снижение ролевого эмоционального функционирования более значимо проявлялось на работе, когда пациенты отмечали, что на ее выполнение затрачивалось все больше и больше времени, а результат становился все менее удовлетворительным. Снижение жизнеспособности ($29,3 \pm 9,6$ баллов) характеризовалось респондентами ощущением бессилия, снижением жизненной активности, желания посещать театры, концерты, в том числе представлений, на которых выступали их дети и внуки. Характерна была жалоба: «Совсем нет сил». Работающие педагоги, которые приходили домой в 14-16 часов, как правило, отказывались от полдника/ужина и ложились спать, отмечали плохое настроение, проблемы общения с членами семьи, которые старались ограничивать, нарушение сна, неудовлетворенность состоянием своего здоровья.

При сопоставлении показателей качества жизни в группах с различным течением заболевания самые низкие показатели качества жизни были получены при БП ЯК по шкалам ФФ ($T=35,0$; $p_{1-2}=0,002$), ОЗ ($T=48,5$; $p_{1-2}=0,012$) и РЭФ

($T=37,0$; $p_{1-2}=0,003$). Динамика показателей отражала неудовлетворенность пациентов состоянием своего здоровья (рисунок 4.6.).

В стадии обострения заболевания у пациентов медиана показателей качества жизни варьировала от 20,8 (РФФ) до 40,3 (ОЗ) баллов. В этой категории пациентов максимально низкими были показатели РФФ (20,8 балла), Б (25,4 балла) и РЭФ (26,6 балла) в сравнении с другими шкалами опросника. Что было главным в ухудшении их качества жизни? По показателям физического и ролевого функционирования основное место принадлежало качеству компенсации заболевания ($r=-0,51$, $p<0,0001$) и длительности поддержания ремиссии ($r=-0,33$, $p=0,003$).

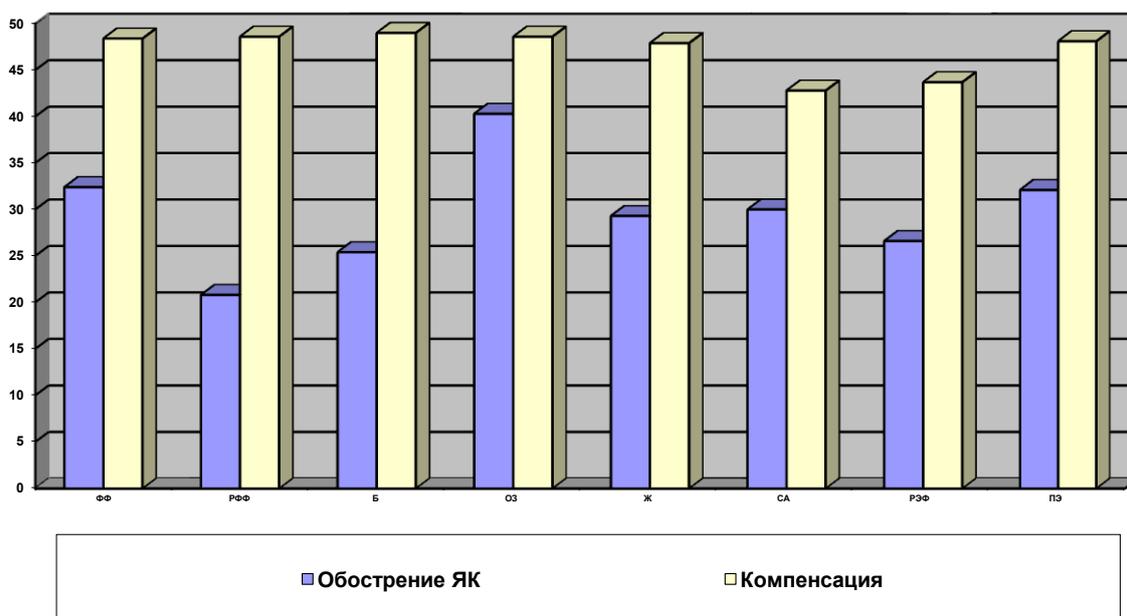


Рисунок 4.6.- Качество жизни при ЯК на этапах декомпенсация и ремиссии

Примечание: ФФ–физическое функционирование; РФФ – ролевое физическое функционирование; Б – боль; ОЗ – общее здоровье; Ж – жизнеспособность; СА–социальная активность; РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ – психическое здоровье

С общим состоянием здоровья был связан возраст пациентов ($r=-0,27$, $p=0,01$), и жизненная активность ($r=-0,37$, $p=0,001$). Социальное и ролевое функционирование в большей степени коррелировало с самим заболеванием ($r=-0,24$, $p=0,04$), что представлено в таблице 4.5.

Таблица 4.5. - Корреляционные взаимосвязи показателей качества жизни с возрастом пациентов ЯК и продолжительностью заболевания

| Показатель КЖ | Корреляционная взаимосвязь КЖ | |
|----------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| | Возраст | Длительность ЯК |
| ФФ (физическое функционирование) | r=-0,51 p<0,0001* | r=-0,33 p=0,003* |
| РФ (ролевое функционирование) | r=-0,44 p=0,0001* | r=-0,20 p=0,08 |
| Б (интенсивность боли) | r=-0,42 p=0,0001* | r=-0,25 p=0,02* |
| ОСЗ (общее состояние здоровья) | r=-0,27 p=0,01* | r=-0,20 p=0,08 |
| Ж (жизненная активность) | r=-0,37 p=0,001* | r=-0,25 p=0,03* |
| СФ (социальное функционирование) | r=-0,33 p=0,004* | r=-0,15 p=0,2 |
| РФ (ролевое функционирование) | r=-0,30 p=0,009* | r=-0,24 p=0,04* |
| ПЗ (психическое здоровье) | r=-0,27 p=0,01* | r=-0,15 p=0,21 |

Примечание: * p< 0,05. ФФ–физическое функционирование, РФ - ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, Б – интенсивность боли, ОСЗ – общее состояние здоровья, Ж – жизненная активность, СФ – социальное функционирование, РФ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, ПЗ – психическое здоровье.

Определено влияние выше перечисленных факторов на основные показатели качества жизни методом гамма-корреляции, которая показывает снижение показателя при наличии того или иного фактора.

Таблица 4.6. показывает, что ведущими факторами, ухудшающими качество жизни больных язвенным колитом, являлись хронический панкреатит, синдромы мальабсорбции и мальдигестии: нарушения энтерального переваривания и

всасывания, взаимосвязанные со степенью снижения массы тела. Хронический холецистит и остеоартроз отрицательно влияли только на параметры физического функционирования пациентов.

Таблица 4.6.- Взаимосвязь коморбидности и качество жизни пациентов ЯК (n=78)

| Фактор | Показатель КЖ | | | | | | |
|------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | ФФ | РФФ | ОЗ | Ж | СФ | РФ | ПЗ |
| Синдром мальдигестии | $\gamma=-0,4$ $p=0,001$ | нд | $\gamma=-0,2$ $p=0,001$ | $\gamma=-0,2$ $p=0,04$ | Н.д. | Н.д. | $\gamma=-0,3$ $p=0,01$ |
| Синдром мальабсорбции | $\gamma=-0,3$ $p<0,01$ | $\gamma=-0,3$ $p<0,001$ | $\gamma=-0,3$ $p=0,001$ | Н.д. | Н.д. | $\gamma=-0,4$ $p=0,02$ | $\gamma=-0,3$ $p=0,001$ |
| Стероидный диабет | нд | нд | $\gamma=-0,1$ $p=0,04$ | $\gamma=-0,3$ $p=0,006$ | $\gamma=-0,2$ $p=0,001$ | нд | нд |
| Хр. холецистит | Н.д. | Н.д. | Н.д. | Н.д. | Н.д. | Н.д. | Н.д. |
| Хр. панкреатит | $\gamma=-0,2$ $p=0,002$ | Н.д. | $\gamma=-0,3$ $p=0,03$ | $\gamma=-0,3$ $p=0,01$ | нд | $\gamma=-0,3$ $p=0,03$ | $\gamma=-0,2$ $p=0,002$ |
| НАЖБП | $\gamma=-0,3$ $p=0,02$ | Н.д. | Н.д. | Н.д. | Н.д. | Н.д. | Н.д. |
| Остеоартроз | $\gamma=-0,3$ $p<0,001$ | $\gamma=-0,2$ $p=0,01$ | Н.д. | Н.д. | Н.д. | Н.д. | Н.д. |

Примечание: ФФ – физическое функционирование, РФФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, ОЗ – общее состояние здоровья, Ж – жизненная активность, СФ – социальное функционирование, РФ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, ПЗ – психическое здоровье.

Проведенный анализ показателей показал, что ухудшение КЖ вызвано сопутствующей патологией, прежде всего, рецидивирующим хроническим холециститом, хроническим панкреатитом, стероидного диабета, остеоартрозом и др.

При анализе мультиморбидной и коморбидной патологии определены основные предикторы, которые чаще всего сопровождают язвенный колит и

могут играть роль триггера обострений заболевания и скорости прогрессирования его течения. Чаще всего регистрировалась различная гастроэнтерологическая патология с существенным вкладом в быстрое прогрессирование ЯК энтеральных осложнений: синдромов мальабсорбции и мальдигестии. Практически у всех пациентов выявлен стеатогепатоз, у каждого второго больного - патология суставов и позвоночника: анкилозирующий спондилит, периферические артриты, анкилозирующий спондилит, сакроилеит, старт которых был взаимосвязан с продолжительной терапией глюкокортикоидами.

Оценка психоэмоционального статуса и качества жизни у пациентов ЯК нужны для определения эффективности проводимой терапии с целью определения индивидуальной лечебной тактики, что позволяет улучшить компенсацию заболевания и комплаентность.

При анализе психологической составляющей качества жизни отмечен вклад неблагоприятных событий в семье, что сопровождалось повышенным уровнем тревожности и потребовало детального анализа особенностей психологической составляющей качества жизни, представленной в параграфе 4.3.

При оценке коморбидной патологии отмечено, что пациенты с ЯК еще в юношеском возрасте относились к группе длительно и часто болеющих детей, что оказало влияние на особенности течения заболевания.

Таблица 4.7. - Данные анкетирования пациентов язвенным колитом по опроснику IBDQ

| Показатель | БП ЯК n= 52 | МП ЯК n= 49 | P |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| Кишечные проявления ЯК | 52,4±4,8 | 40,6±5,9 | <0,05 |
| Системные проявления ЯК | 30,0±7,4 | 14,9±4,9 | <0,001 |
| Социальные проявления ЯК | 23,7±3,6 | 17,1±3,2 | <0,01 |
| Эмоциональные проявления ЯК | 61,6±9,4 | 33,5±15,4 | <0,001 |
| Общий балл | 167,7 | 106,1 | <0,001 |

Создается впечатление, что пациенты, которые были на диспансерном учете как часто болеющие дети, имели, вероятно, более тренированную иммунную систему, что обусловило редкие рецидивы заболевания и его более благоприятное течение.

Анализ качества жизни пациентов дополнительно проведен по опроснику IBDQ, разработанному E.Irvine в 1993 году, для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (показатели представлены в таблице 4.7.), где лучшие показатели прямо коррелируют со значениями показателя. Максимальное значение общего результата – 224, минимальное – 32.

4.3. Психологические аспекты качества жизни больных с язвенным колитом

Для детализации психологического статуса пациентов, полученной при оценке качества жизни по методике SF-36, проведен анализ личностной и ситуационной тревожности по Спилбергу-Ханину, дающий возможность оценить личностную и ситуативную тревожность (Таблица 4.8.).

Зарегистрирована значимая отрицательная взаимосвязь физического функционирования с личностной тревожностью и ролевым физическим функционированием, а также болевого синдрома (по шкале ВАШ) с показателями реактивной и личностной тревожности.

Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, и показатель психического здоровья коррелировали с показателем психического здоровья, определенного по опроснику SF-36. Однако, нами не подтверждена достоверная взаимосвязь между большинством показателей КЖ и личностной тревожностью (ЛТ).

Полученные результаты доказывают значение показателей КЖ как показателей лишь базовой составляющей перспектив реабилитации пациентов, но не отражают уровень психологической составляющей.

Личностная тревожность была в прямой зависимости от болевых проявлений ($r=0,32$; $p=0,04$) и в обратной зависимости от социального

функционирования ($r=-0,48$; $p=0,02$) и психологического здоровья ($r=-0,33$; $p=0,04$).

Важно подчеркнуть, что личностная тревожность характеризует патологическую склонность пациентов воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие и, соответственно, реагировать на ситуации состоянием тревоги. Очень высокая степень личностной тревожности была прямо и значимо взаимосвязаны с наклонностью пациентов к эмоциональным срывам и угрозой психосоматической патологии (таблица 4.8.).

Таблица 4.8. Взаимосвязь КЖ и уровня тревожности пациентов с ЯК

| Показатель | Реактивная тревожность | Личностная тревожность |
|------------|--|--|
| | Коэффициент корреляции (r) (n = 29) | Коэффициент корреляции (r) (n = 49) |
| ФФ | - 0,21 | - 0,57 |
| РФ | 0,36 | 0,36 |
| Б | 0,08 | 0,32 |
| ОСЗ | -0,1 | -0,42 |
| Ж | -0,05 | -0,26 |
| СФ | - 0,29 | -0,48 |
| РФ | 0,00 | -0,41 |
| ПЗ | 0,34 | -0,33 |

Примечание: ФФ – физическое функционирование (physicalfunctioning), РФ - ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (role-physicalfunctioning), Б – интенсивность боли (bodilypain), ОСЗ – общее состояние здоровья (generalhealth), Ж – жизненная активность (vitality), СФ – социальное функционирование (socialfunctioning), РФ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (roleemotional), ПЗ – психическое здоровье (mentalhealth).

Реактивная тревожность, определяя степень напряжения, беспокойства, сопровождалась нарушением внимания ($r=0,28$; $p=0,06$), реже - тонкой

координации ($r=0,32$; $p=0,04$). Тревожность нарастала при длительном анамнезе заболевания ($r=0,33$, $p=0,04$).

Корреляционный анализ подтвердил, что при увеличении возраста пациентов повышается уровень депрессии ($r=0,49$, $p<0,0001$). Еще более значимой причиной депрессии было отсутствие социальной востребованности ($r=0,58$, $p=0,001$).

Показатели по каждой из шкал могут находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов, динамика которых соответствует степени тревоги и депрессии. При высоком уровне тревожности адаптационные процессы нарушаются, и адаптация к изменившимся условиям затрудняется или становится невозможной. Этот процесс значительно затруднял функции управления поведением.

Пациентам требовалась для достижения компенсации заболевания коррекция психологического статуса, т.е. при большом уровне тревожности - уменьшение субъективной значимости ситуации, при низкой - наоборот, повысить внимание к мотивации деятельности.

В таблице 4.9. приведены показатели вклада поддержки семьи, социума в качестве жизни пациентов и достижении компенсации заболевания. Важно, что показатели качества жизни не зависела от длительности заболевания, но были значимо взаимосвязаны, прежде всего, с физической активностью, которая определялась не только уровнем физического функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, но и ролевого функционирования при сопоставлении с показателями пациентов, имеющих низкую физическую активность.

При быстро прогрессирующем течении язвенного колита была важна не только и не столько поддержка семьи, но, как оказалось, более значимой была социализация пациента, его окружение, возможность общения вне семьи, общественная деятельность, возможность трудиться. Последнее было чрезвычайно важным для педагогов, медицинских работников.

При анализе взаимосвязи скорости прогрессирования ЯК с психологическим состоянием пациентов отмечено, что тревожность, уровень депрессии менее

зависели от продолжительности и особенности течения заболевания, нежели от социальной и внутрисемейной поддержки.

При детализации взаимосвязи социальных и внутрисемейных взаимоотношений пациентов с показателями психологических тестов подтверждена определяющая роль социальной поддержки больных в снижении их степени агрессии и агрессивной мотивации, степени адаптации в социуме.

Таблица 4.9.- Корреляции между показателями психологических тестов и социальными и внутрисемейными взаимоотношениями пациентов ЯК

| Показатель | МП ЯК | | БП ЯК | |
|--------------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| | Поддержка в семье | Социальная поддержка | Поддержка в семье | Социальная поддержка |
| Агрессия | r=-0,16 p=0,23 | r=-0,42 p=0,03* | r=-0,08 p=0,60 | r=-0,41 p=0,03* |
| Враждебность | r=-0,19 p=0,18 | r=-0,22 p=0,08 | r=-0,29 p=0,04* | r=-0,29 p=0,04* |
| Агрессивная мотивация | r=-0,21 p=0,07 | r=-0,21 p=0,29 | r=-0,07 p=0,44 | r=-0,619 p=0,009* |
| Депрессия | r=-0,29 p =0,07 | r=0,41 p=0,027 | r=-0,49 p=0,01* | r=-0,58 p=0,001* |
| Ситуативная тревожность | r=-0,49 p=0,01 | r=-0,16 p=0,40 | r=-0,38 p=0,05* | r=-0,39 p=0,48 |
| Личностная тревожность | r=-0,3 p=0,06 | r=-0,49 p=0,03* | r=-0,42 p=0,04* | r=-0,58 p=0,01* |
| Стрессоустойчивость | r=0,18 p=0,11 | r=0,46 p=0,02* | r=0,39 p=0,05* | r=0,46 p=0,03* |
| Социальная адаптация | r=-0,15 p=0,18 | r=-0,51 p=0,02* | r=-0,39 p=0,05* | r=-0,49 p=0,03* |

Зарегистрирована отрицательная, а, возможно, ведущая роль личностной тревожности в формировании негативных взаимоотношений в семье, в том числе с родственниками, на работе, с друзьями.

Наиболее серьезной и значимой проблема личностной тревожности возникала у пациентов с БП ЖК, которые большинство ситуаций воспринимали как угрожающие с характерными срывами настроения, плачем и стенаниями, попыткой переложить проблемы на окружающих. Перевод разговора на отвлеченные и интересные для пациента темы сопровождался коррекцией поведения, тембра голоса, прекращением рыданий.

Оценка поведения, совладающего со стрессом по вопроснику Холмса-Раге, выявила, что при продолжительности заболевания более 5 лет резко снижается возможность социального отвлечения и формируется копинг стратегия со снижением эмоциональных нагрузок, снижается потребность встречи с друзьями, родственниками, что, возможно, связано с формированием негативных отношений и, характерного для большинства больных. В большинстве случаев отмечалось желание пациентов повышенного внимания к своим проблемам, но при этом они игнорировали проблемы родственников и друзей.

Для больных с БП ЖК даже спустя годы после манифестации заболевания было характерным желание многословно и неоправданно длительно рассказывать врачу, соседям о «подлых» друзьях и равнодушных родственниках.

При МП ЖК большинство пациентов умели корректировать (совладать) стресс. Характерным для пациентов с медленной прогрессией язвенного колита была копинг-стратегия отвлечения от конфликтных ситуаций, желание думать о хорошем будущем и вспоминать счастливые моменты прошлого. И, как следствие, это поведение притягивало к ним окружающих. Они часто посещают театры и концертные залы, изучают сайты интернет-магазинов. Интересно, что при этом, пациенты, как правило, ничего не покупали.

4.4. Особенности иммунного профиля пациентов язвенным колитом

Учитывая аутоиммунный генез язвенного колита, оценены иммунологические нарушения у больных в период ремиссии (таблица 4.10.), т.к. при обострении иммунологические изменения есть практически при любой соматической патологии.

Таблица 4.10. - Иммунологические нарушения у пациентов с ЯК

| Показатель | Показатели у больных ЯК и у здоровых | | |
|---|--------------------------------------|-------------------------|------------------------|
| | ЯК (ремиссия) | Показатели здоровых лиц | Критерий достоверности |
| CD ₃ | 64,6±8,32 | 72,4±5,6 | 0,296 |
| CD ₄ | 38,45±7,84 | 42,4±4,7 | 0,262 |
| CD ₈ | 19,14±6,02 | 22,4±6,8 | 0,027 |
| CD ₄ /CD ₈ (иммунорегуляторный цикл) | 2,2±0,92 | 1,7±0,28 | 0,002 |
| CD ₁₉ | 12,91±2,84 | 17,23±3,54 | 0,001 |
| CD ₁₆ , CD ₅₆ (NK) | 27,40±2,29 | 18,54±1,34 | 0,001 |
| Фагоцитоз | 40,4±4,8 | 61,34±6,54 | 0,001 |
| Адгезия нейтрофилов | 28,4±3,54 | 42,23±2,45 | 0,001 |
| Индекс направленности | 2,21±0,39 | 2,3±0,35 | 0,235 |
| Имуноглобулин А | 1,69±0,28 | 1,7±0,45 | 0,690 |
| Имуноглобулин G | 11,23±1,51 | 10,56±2,34 | 0,012 |
| Имуноглобулин М | 1,47±0,39 | 1,32±0,29 | 0,048 |
| ЦИК | 1,04±0,65 | 0,55±0,23 | 0,335 |

Достоверно низкие значения CD₁₆, CD₁₉, CD₅₆, фагоцитоза и адгезии нейтрофилов, регистрируемые у пациентов даже в состоянии стойкой ремиссии, показывают значительное снижение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, подтверждая сохранение фактора аутоиммунной агрессии ($p < 0,01$). Особый интерес представил анализ показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с быстро и медленно прогрессирующим течением ЯК (таблица 4.11.)

Таблица 4.11. - Особенности иммунного статуса при БП ЯК и МП ЯК

| Показатель | Показатель у больных ЯК | | |
|---|-------------------------|------------|------------------------|
| | МП ЯК | БП ЯК | Критерий достоверности |
| CD₃ (60-80%) | 45,9±0,9 | 36,8 ± 1,2 | <0,01 |
| CD₄ (35-50%) | 37,6±1,8 | 21,2±0,7 | <0,05 |
| CD₈ (16-39%) | 14,6±1,6 | 10,1±0,5 | <0,05 |
| CD₁₉ (15-20%) | 12,9±1,4 | 12,4±0,7 | >0,05 |
| IgA (0.6-2.8 г/л) | 1,8±0,08 | 1,3±0,5 | >0,05 |
| IgM (0.6-2.0 г/л) | 1,7±0,1 | 0,5±0,7 | >0,05 |
| IgG (9.8-12.5 г/л) | 9,1±1,9 | 7,2±2,2 | >0,05 |
| Макрофагальная активность нейтрофилов (60-80%) | 56,1±2,1 | 49,5±2.3 | <0,05 |

В отношении клеточного иммунитета и макрофагальной активности нейтрофилов зарегистрированы значимые различия. Достоверно выше показатели CD₃, CD₄, CD₈, были при МП ЯК, которые характеризуют активность иммунитета и прогнозируют возможность достижения длительной и стойкой ремиссии.

В отношении иммуноглобулинов в группах наблюдения различий не найдено. Эти группы иммуноглобулинов отражают состояние преимущественно местного, локального иммунитета. Таким образом, с биологических позиций, целесообразно и рационально включение в программы реабилитации «мягкой» иммунотерапии вне зависимости от особенностей течения заболевания.

4.5. Показатели хронического воспаления и кальпротектина

В диагностике и оценке прогноза заболевания большое значение имеет разработка неинвазивных методов. Как представлено в обзоре литературы перспективны для анализа серологических и фекальных биомаркеры: интерлейкины 4, 8, фактор некроза опухоли α (ФНО α), гомоцистеин, кальпротектин. Возможности и перспективы их включения в программы

диагностики ХВЗК требуют дальнейшего изучения и отсутствуют в международной и отечественной стандартизации.

Важно оценить возможности не инвазивных маркеров воспаления в ранней диагностике заболеваний, учитывая, что язвенный колит может длительно протекать бессимптомно, скрываясь под маской синдрома раздраженного кишечника. Диагностические возможности серологических и фекальных биомаркеров могут позволить избежать проведения сложных для пациента методик.

В исследовании рассмотрена связь между клиникой ЯК, особенностями его течения - результатами эндоскопии - цифрами фекального кальпротектина.

Особенности концентрации фекального кальпротектина оценены у 24 пациентов язвенным колитом в зависимости от протяженности поражения кишечника и обострения заболевания.

Таблица 4.12.- Концентрация ФК и протяженность поражения кишечника (M±m)

| ЯК | Уровень ФК, мкг/г |
|------------------------------------|--------------------------|
| Проктит | 107,15±13,3 мкг/г |
| Проктосигмоидит: | |
| • левосторонний | 387,40±31,8 мкг/г * |
| • субтотальный | 790,12±21,9 мкг/г * |
| • тотальный | 903,22±13,8 мкг/г * |
| Здоровые лица в возрасте до 65 лет | менее 50 мкг/г |
| Лица старше 65 лет | менее 100 мкг/г |

Примечание. * — достоверные ($p < 0,05$) значения.

Важно подчеркнуть, что пробы кала направлялись в лабораторию в течение 1 часа после акта дефекации. У пациентов язвенным колитом уровень фекального кальпротектина варьировал от 60 до 1000 мкг/г (таблица 4.12.). Значения более 100 мкг/г оценивали как положительный результат.

Как показано в таблице, концентрация ФК взаимосвязана с протяженностью поражения толстой кишки. Учитывая, что уровень КП отражает миграцию лейкоцитов в зону воспаления, повышение его уровня является ранним маркером органического поражения кишечника и критерием обострения заболевания. Зарегистрировано повышение ФК в зависимости от тяжести обострения ЯК: при легком обострении (8 пациентов) уровень ФК составил $138,8 \pm 10,4$ мкг/г, при средней тяжести (10 пациентов) - $340,5 \pm 13,8$ мкг/г и при тяжелом обострении - $911,6 \pm 11,9$ мкг/г.

В период ремиссии у пациентов с медленно прогрессирующим ЯК концентрация ФК не превышала $250 \pm 13,8$ мкг/г, в то время как при быстро прогрессирующем процессе с частыми обострениями его уровень был выше: $500,0$ мкг/г. Зарегистрирована взаимосвязь уровня кальпротектина и показателей СРБ ($r=0,67$; $p<0,01$), скоростью оседания эритроцитов ($r=0,42$; $p<0,01$), но не со значениями уровня гамма-глобулинов в крови ($r=0,15$; $p>0,05$).

Таким образом, оценка фекального биомаркера кальпротектина - основного белка нейтрофилов и макрофагов, отражающего текущий процесс воспаления кишечника и его активность в динамике лечебных и реабилитационных мероприятий, что позволяет не инвазивно в динамике оценить их эффективность.

В заключение главы важно подчеркнуть, что важнейшей задачей лечения и реабилитации пациентов с любой патологией является достижение стойкой компенсации заболевания и повышение качества их жизни. Именно качество жизни все шире применяется для оценки эффективности лечения и реабилитации пациентов. Наиболее частыми причинами обострений заболевания являются низкая комплаентность, особенности психологического состояния пациентов, высокая коморбидность и связанные с ней проблемы полипрагмазии. Для пациентов язвенным колитом характерен отягощенный анамнез, сопутствующая патология всех систем, которые анализировались в исследовании, наличие коморбидной патологии, высокая частота заболеваний, потребовавших оперативного вмешательства.

Практически у всех пациентов выявлен стеатогепатоз, у каждого второго больного - патология суставов и позвоночника: анкилозирующий спондилит, периферические артриты, анкилозирующий спондилит, сакроилеит, старт которых был взаимосвязан с продолжительной терапией глюкокортикоидами.

Высокая коморбидность и прогрессирование язвенного колита было взаимосвязано с особенностями клеточного иммунитета и макрофагальной активности нейтрофилов, зарегистрированных в исследовании. Достоверно выше показатели CD₃, CD₄, CD₈, были при МП ЯК, которые характеризуют активность иммунитета и прогнозируют возможность достижения длительной и стойкой ремиссии.

В отношении иммуноглобулинов в группах наблюдения различий не найдено. Эти группы иммуноглобулинов отражают состояние преимущественно местного, локального иммунитета. Таким образом, с биологических позиций, целесообразно и рационально включение в программы реабилитации «мягкой» иммунотерапии вне зависимости от особенностей течения заболевания.

Ведущими факторами, ухудшающими качество жизни больных язвенным колитом, являлись хронический панкреатит, синдромы мальабсорбции и мальдигестии: нарушения энтерального переваривания и всасывания, взаимосвязанные со степенью снижения массы тела.

Достоверно низкие значения CD_{16, 19, 56}, фагоцитоза и адгезии нейтрофилов, регистрируемые у пациентов даже в состоянии стойкой ремиссии, показывают значительное снижение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, подтверждая сохранение фактора аутоиммунной агрессии ($p < 0,01$).

Важным патогенетическим компонентом нарушений психического здоровья и социальной дезадаптации были дисметаболические расстройства пациентов, прежде всего связанные с нарушениями процессов всасывания и пищеварения. Известно, что расстройство обмена веществ находится на третьем месте после органических и сосудистых заболеваний центральной нервной системы в формировании когнитивных нарушений, тревожных и депрессивных состояний. Сущность нарушения психологического здоровья при язвенном колите, скорее

всего, связана с синдромами мальабсорбции и мальдигестии, которые носят хронический характер и фиксируются во всех случаях у пациентов после тотальной колонэктомии с необходимостью пользоваться калоприемниками.

Качество жизни пациентов – это комплексный показатель, на который влияет большое количество факторов, в том числе наследственность, семейные взаимоотношения, многочисленные социальные факторы, положительные и вредные привычки, психологическое состояние пациентов, их потребности и возможности их реализации.

Однако, как показало наше исследование, во главе процесса, связанного с формированием дезадаптационных алгоритмов пациентов, лежит психическая и социальная дезадаптация, снижение физической активности пациентов. Большое значение имеют нарушения психологической интеграции пациента в социуме и семье. Этот процесс резко прогрессирует при проведенных оперативных вмешательствах. Прогностически неблагоприятным является формирование потенциала агрессии, враждебности, агрессивной мотивации или, напротив, подавления личности с депрессией и/или личностной тревожностью. Полученные данные позволили персонифицировать и оптимизировать лечебную тактику и легли в основу разработанной программы реабилитации пациентов с целью компенсации заболевания и повышения качества лечения.

Кроме того, оценка психоэмоционального статуса и качества жизни пациентов нужны для определения эффективности проводимой терапии с целью определения индивидуальной лечебной тактики. Анализ качества жизни пациентов, дополнительно проведенный по опроснику IBDQ, разработанному E.Irvine в 1993 году для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, подтвердил данные полученные по опроснику SF-36.

Подтверждено, что оценка концентрации фекального кальпротектина имеет несомненную диагностическую и прогностическую ценность, прежде всего, как маркер обострения и активности заболевания, вариантов его течения и скорости прогрессирования, вероятности рецидива ЯК. Важно, что только при МП ЯК удалось в процессе лечения зарегистрировать снижение показателя менее 100

мкг/г. При БП течении ЯК положительная динамика показателя в процессе лечения лишь в единичных случаях позволяла достичь значений менее 100 мкг/г, отражая только снижение воспалительного процесса.

Глава 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ПРОГРАММУ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

5.1. Эффективность комплексной реабилитации пациентов язвенным колитом

В «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению язвенного колита» Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России от 2020 года указывается на отсутствие специфических мер реабилитации больных язвенным колитом и преимущественную направленность реабилитации на профилактику осложнений консервативной терапии и колоректального рака «Клинические рекомендации Злокачественные образования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела С18/С19 2020 год».

В рамках оптимизации реабилитации лиц, страдающих ЯК, нами разработана и апробирована программа - «Школа пациента с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника». Главными задачами лечения определены образовательный блок, оценка и коррекция психологического статуса, рациона и типа питания, медикаментозной терапии с достижением хорошего метаболического и эндоскопического контроля и удержанием достигнутых результатов. Длительность Программы – 30 дней.

Этапы программы:

1. Первый приём: определение задач и объема исследования.
2. Второй этап:
 - оценка и коррекция выявленных метаболических нарушений; обучение пациентов и их ближайших родственников принципам рационального потребления пищи;
 - разработка адекватной физической нагрузки;
 - психологическое тестирование с целью определения психоэмоционального состояния пациентов, обсуждение с пациентами выбора копинг-поведения и аутотренинг;

- оценка эффективности и коррекция медикаментозной терапии.

Третий этап: мониторинг состояния здоровья пациентов, оказание консультативной помощи, психологической и социальной поддержки.

Электронная поддержка Программы – с апреля 2019 года.

Физическая реабилитация. Физическая нагрузка в течение суток составляла 120 - 150 минут. Рекомендовалась умеренная физическая активность: скандинавская ходьба, дыхательные упражнения, рекомендовалась езда на велосипеде.

Пациентам предоставлялся самостоятельный выбор физической нагрузки пациентом по согласованию с врачом.

Программа «Школа пациента с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника» включала оценку и коррекцию психологического состояния пациентов, пищевого поведения, обучение пациентов принципам рационального питания, соблюдения его режима. Нашей же целью было научить пациента понимать и соблюдать диетические предписания пожизненно.

Медикаментозная терапия. Медикаментозная терапия проводилась с учетом международных рекомендаций (Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis) и «Клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенного колита Министерства здравоохранения РФ» Российской гастроэнтерологической ассоциации - Ассоциация колопроктологов России, Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ (2020 г.).

Целью лечебных мероприятий было поддержание бесстероидной терапии и профилактика осложнений ЯК. Биологическая терапия назначалась пациентам с хроническим непрерывно прогрессирующим или гормонозависимым течением, а также при формировании гормонорезистентности с устойчивостью глюкокортикоидам и при низкой эффективности терапии 5-АСК.

Диспансерное наблюдение предполагало не только амбулаторный прием пациентов с обсуждением результатов терапии, но и курацию пациентов, проживающих в отдаленных районах Удмуртии с on-lain через интернет контролем состояния 1 раз в 2-3 недели. Очные осмотры осуществлялись не реже

1 раза в квартал. По требованию проводилось стационарное клиничко-лабораторное обследование.

5.2. Перспективы включения Ронколейкина в Программу комплексной реабилитации пациентов с язвенным колитом на амбулаторно-поликлиническом этапе

Проведено проспективное исследование с конечной точкой наблюдения в 12 месяцев с целью оценки перспектив включения в Программы комплексной реабилитации рекомбинантного лейкоинферона (препарат Ронколейкин). Препарат обладает доказанным иммуномодулирующим эффектом и подключался к терапии амбулаторных пациентов в период стойкой ремиссии или минимальной активности заболевания.

Цель терапии - пролонгированная мягкая иммунокоррекция методом цитокинотерапии.

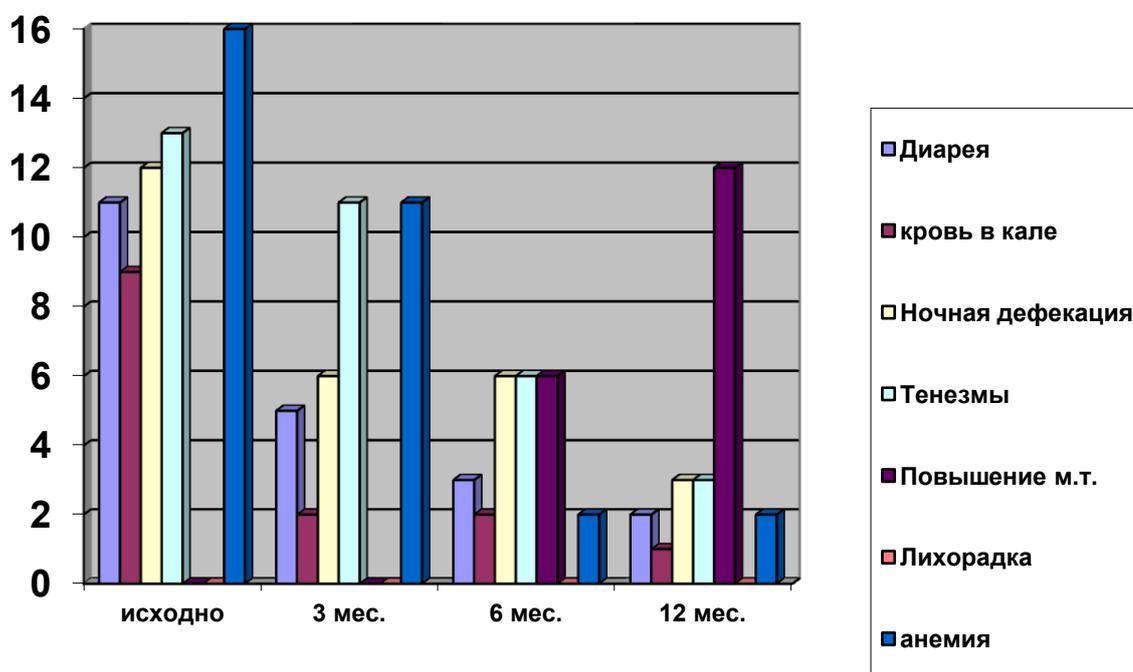


Рисунок 5.1.- Динамика типичных признаков ЯК у пациентов, включенных в программу комплексной реабилитации

В группу сравнения вошло 20 больных МП ЯК, которые были включены в образовательную Программу, но не получали терапию лейкинфероном. Анализировалась динамика клинических данных, результаты оценки качества жизни и психологического состояния.

У всех пациентов повторно проведен мониторинг типичных признаков язвенного колита, показателей качества жизни, иммунограммы, показателей колоноскопии и психологического состояния через 1 – 1,5 месяца от начала реализации Программы и повторно через 6 и 12 месяцев (рисунки 5.1. и 5.2.).

Как представлено на рисунке 5.1, в течение первых 3 месяцев реабилитации было зарегистрировано значимое улучшение большинства клинических характеристик ЯК: в два раза снизилась частота ночных дефекаций и синдрома диареи. Только у 2 (22,2%) пациентов из 9 периодически регистрировалась кровь в кале. Во всех случаях у пациентов отсутствовала лихорадка. Отмечена тенденция к снижению синдрома анемии. Положительная динамика клинической картины ЯК в дальнейшем сохранялась.

Начиная с 4 месяца, у больных регистрировалась тенденция к повышению индекса массы тела (ИМТ). Динамика средних показателей ИМТ на этапах наблюдения составила $17,2 \pm 0,9$ – $18,1 \pm 0,8$ – $19,9 \pm 1,1$ – $22,9 \pm 0,9$ кг/м². Повышение ИМТ связывалась пациентами с улучшением общего состояния, повышением аппетита и возможности расширения диеты.

Еще один важный критерий эффективности программы реабилитации пациентов – коррекция анемии. Исходно при включении пациентов в группу наблюдения анемия зарегистрирована в 16 случаях со средним уровнем показателя эритроцитов у женщин $2,9 \times 10^{12}$ при уровне гемоглобина 98 г/л и у мужчин - $3,0 \times 10^{12}$ при уровне гемоглобина 114 г/л. Динамика показателей представлена на рисунке 5.2.

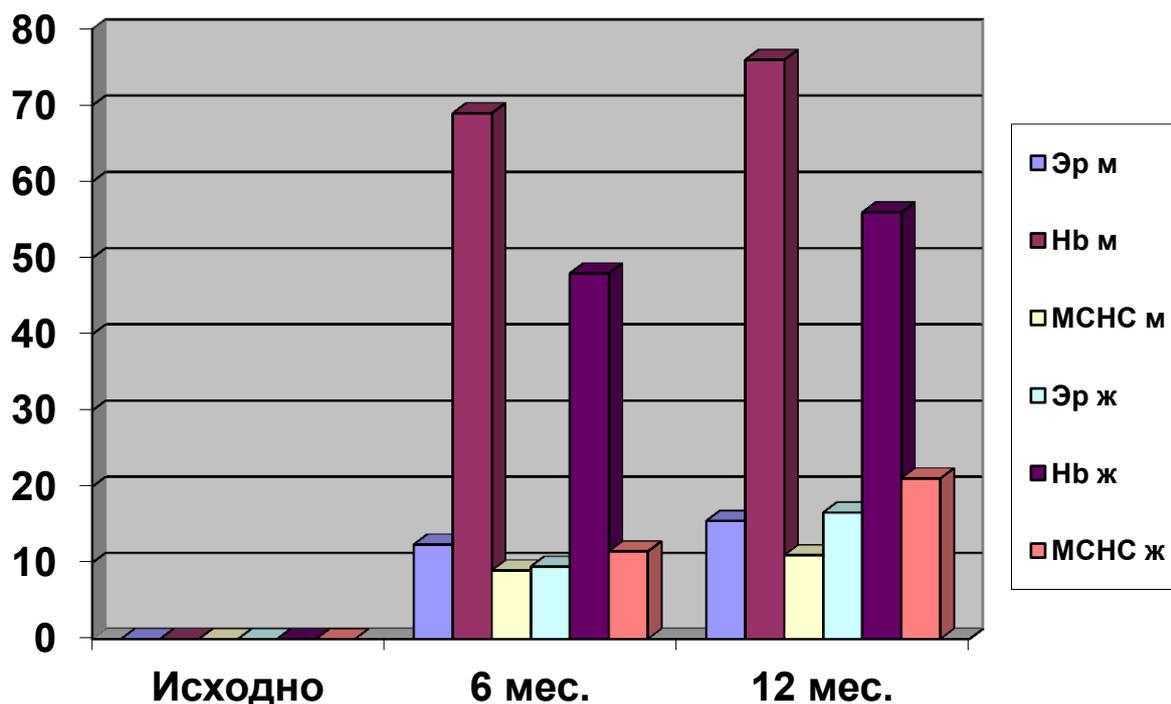


Рис. 5.2. Динамика прироста уровня эритроцитов, гемоглобина и средней концентрации гемоглобина в эритроците (%) на этапах реабилитации

Положительная динамика показателей зарегистрирована во всех случаях и была более значима у мужчин, за исключением динамики МСНС – средней концентрации гемоглобина в эритроците, которая превалировала у женщин.

В обеих группах пациенты отметили положительный эффект реализации программы. При сопоставлении динамики показателей зарегистрировано, что главным фактором в повышении качества жизни пациентов явилась индивидуальная работа с пациентами, донесение до них и их родственников сути того, что заболевание не является исключительным, и таких больных много, что современные возможности позволяют полноценно жить и трудиться (рисунки 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7.).

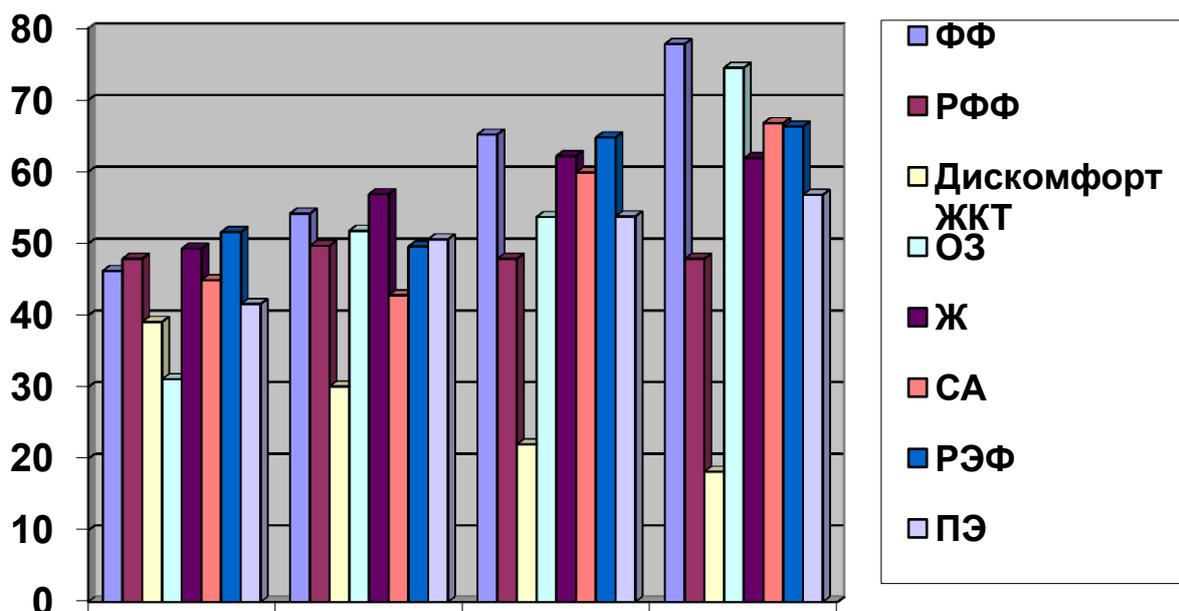


Рисунок 5.3. - Эффективность реабилитации пациентов ЯК при включении в терапию рекомбинантного лейкоинферона и динамика качества жизни

Примечание: ФФ–физическое функционирование; РФФ – ролевое физическое функционирование; Б – боль; ОЗ – общее здоровье; Ж – жизнеспособность; СА–социальная активность; РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование; ПЭ – психическое здоровье.

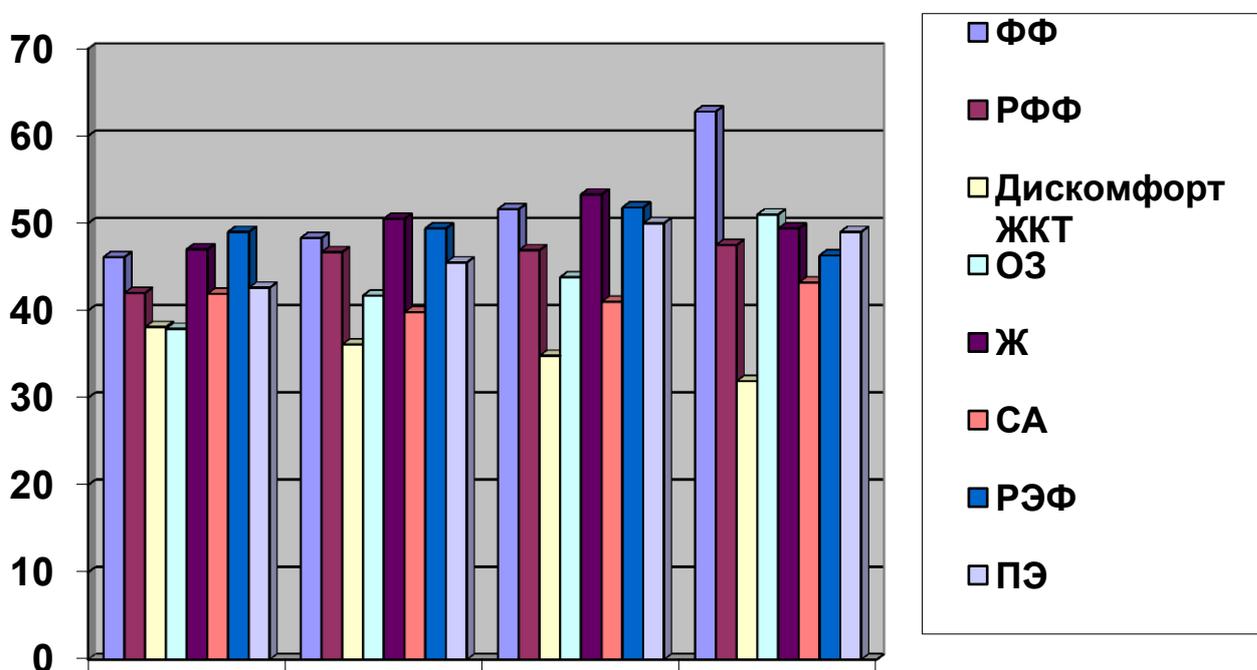


Рисунок 5.4. - Эффективность реабилитации пациентов ЯК и динамика качества жизни пациентов группы сравнения

Примечание: ФФ–физическое функционирование; РФФ – ролевое физическое функционирование; Б – боль; ОЗ – общее здоровье; Ж – жизнеспособность; СА–социальная активность; РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ – психическое здоровье.

Значимая положительная динамика КЖ пациентов с ЯК, в программу терапии которых был включен Ронколейкин, зарегистрирована уже на этапах исследования по показателям физического функционирования: 17.3% - 41.1% ($p<0,05$) - 68.4% ($p<0,001$). Значимая положительная динамика РФФ отмечалась только к концу года. Тенденция к снижению степени выраженности показателей «абдоминальная боль» и «дискомфорт желудочно-кишечного тракта» регистрировалась уже на первой неделе от начала терапии, но достоверное улучшение отмечено на 6 и 12 месяцах наблюдения: - 23% ($p<0,05$) и -53,4% ($p<0,01$), соответственно, как и улучшение показателя «общее здоровье»: 72,7% и 137,8% (рисунок 5.5.).

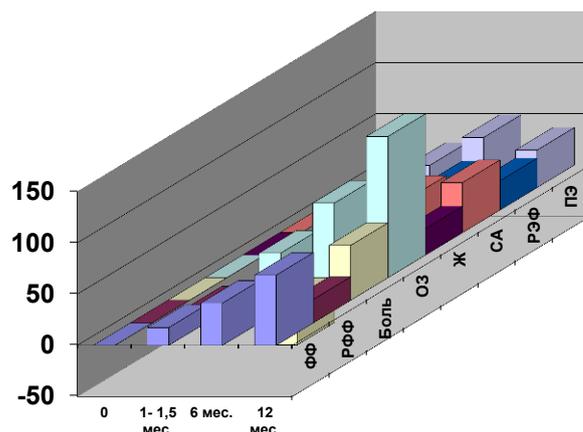


Рисунок 5.5. - Динамика показателей КЖ при проведении Программы реабилитации пациентов с ЯК с иммунокоррекцией (%)

Результаты эффективности проведения программы реабилитации больных ЯК, которым не проводилась цитокиноterapia, представлены на рис. 5.6. Анализ полученных данных в группе сравнения выявил достоверную динамику показателей физического функционирования: 4,8% - 11,9% - 36,2%; общего здоровья: 10% - 15,6% - 34,6% ($p<0,01$) и снижение проблем, связанных с абдоминальным синдромом: -5% - -8,7% - -16,2% ($p<0,01$). По остальным показателям имелась лишь тенденция к улучшению.

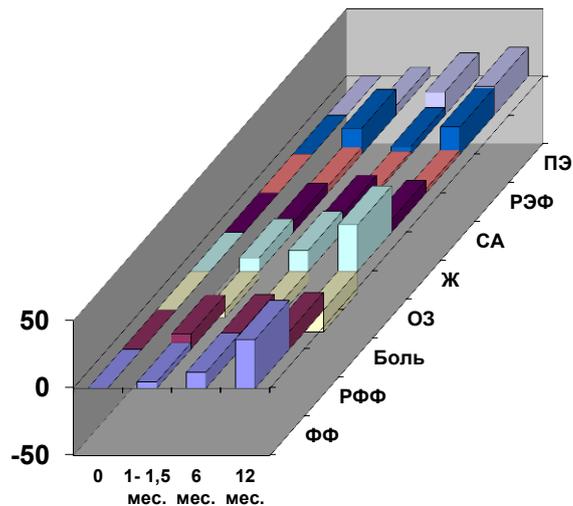


Рисунок 5.6. - Динамика показателей КЖ при реализации Программы реабилитации пациентов с ЯК без цитокинотерапии (%)

Динамика показателей эндоскопической активности представлена на рисунках 5.7. и 5.8.

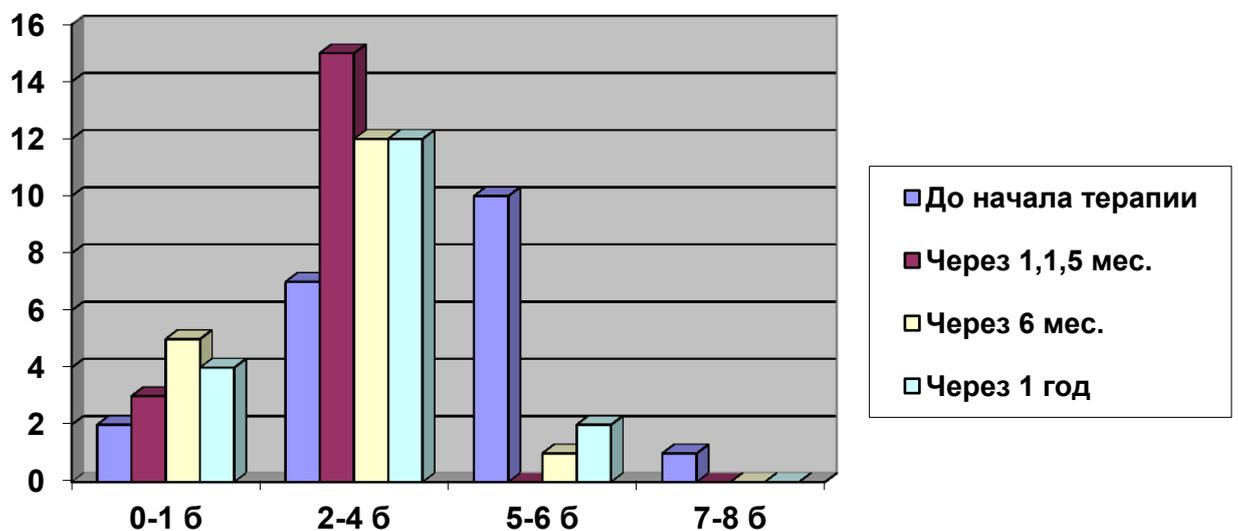


Рисунок 5.7. - Динамика показателей эндоскопической активности пациентов с ЯК при включении в терапию рекомбинантного лейкоинферона

Примечание: от 0 до 1 соответствует ремиссии, 2-4 балла - минимальная активность, 5-6 баллов - умеренная активность, 7-8 баллов - выраженная активность

При анализе динамики показателей эндоскопической активности важно подчеркнуть, что для проведения цитокинотерапии больным ЯК на амбулаторно-поликлиническом звене отбирались пациенты в состоянии эндоскопической ремиссии заболевания и при минимальной активности процесса.

В группу сравнения, которым в Программу реабилитации не включили Ронколейкин, вошло 11,1% человек с ремиссией ЯК и 88,9% человек с минимальной активностью ЯК (рисунок 5.8.).

Таким образом, до начала терапии у всех пациентов показатель эндоскопической активности не превышал 4 баллов.

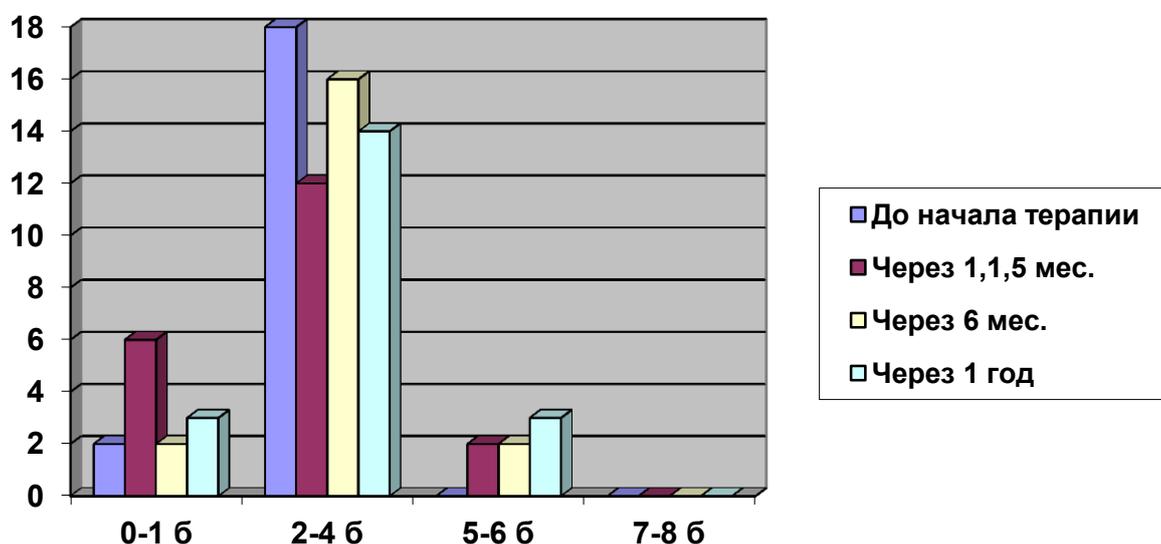


Рисунок 5.8. - Динамика показателей эндоскопической активности пациентов ЯК при реализации Программы реабилитации больных ЯК без иммунокоррекции

Примечание: от 0 до 1 соответствует ремиссии, 2-4 балла - минимальная активность, 5-6 баллов - умеренная активность, 7-8 баллов - выраженная активность

Через месяц в группе сравнения количество больных с показателями эндоскопической ремиссии заболевания возросло в 3 раза ($p < 0,01$) за счет перераспределения пациентов из подгруппы с минимальным обострением ЯК. Однако через 6 и 12 месяцев показатели вернулись к исходным значениям.

Положительная динамика эндоскопической активности зарегистрирована в основной группе, где были реализованы задачи Программы с включением рекомбинантного лейкинферона (представлена на рисунке 5.8.)

Количество пациентов с отсутствием эндоскопической активности, составив до начала исследования 10%, на ее этапах возросло до 30%, но через год снизилось, составив 15% от всех обследованных. В то же время, отмечена положительная динамика случаев с умеренной активностью процесса, частота регистрации прироста которых на этапах мониторинга составила: 10% - 10% - 15%.

В течение полугода от начала реализации Программы у 12 (31,6%) больных повысился индекс массы тела на 10-21%. Все эти пациенты были исходно со сниженной массой тела. Динамика массы тела не имела различий в группах наблюдения.

В обеих группах зарегистрирована положительная динамика показателей психологического статуса пациентов (рисунки 5.9., 5.10.).

Динамика показателей не имела значимых различий между пациентами, получающими и не получающими цитокинотерапию. Отмечено снижение частоты регистрации синдрома вегетативной дистонии ($p < 0,01$) и коррекция астенического синдрома в среднем ($p < 0,01$).

При анализе динамики психологического состояния больных мы ограничились наиболее значимыми для прогноза и чувствительными критериями: тревога – депрессия (шкала HAD), агрессивность (тест Басса-Дарки) и стрессоустойчивость (тест Холмса – Page).

Динамика показателей представлена на рис. 5.9. У пациентов обеих подгрупп отмечены снижение степени тревоги и депрессии, агрессия с повышением стрессоустойчивости и социальной адаптации пациентов.

Не выявлено статистически значимых различий в динамике показателей при реализации Программы в группах пациентов, не получающих цитокинотерапию, и при включении в терапию рекомбинантного лейкоинферона (за исключением показателей теста на оценку агрессивности поведения).

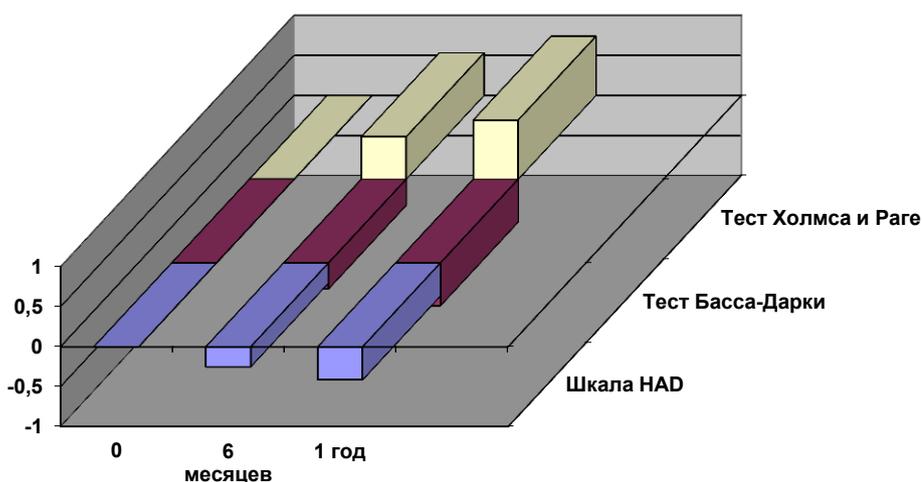


Рисунок 5.9. - Эффективность реабилитации пациентов ЯК и динамика психологического состояния больных при включении рекомбинантного лейкоинферона в Программу реабилитации

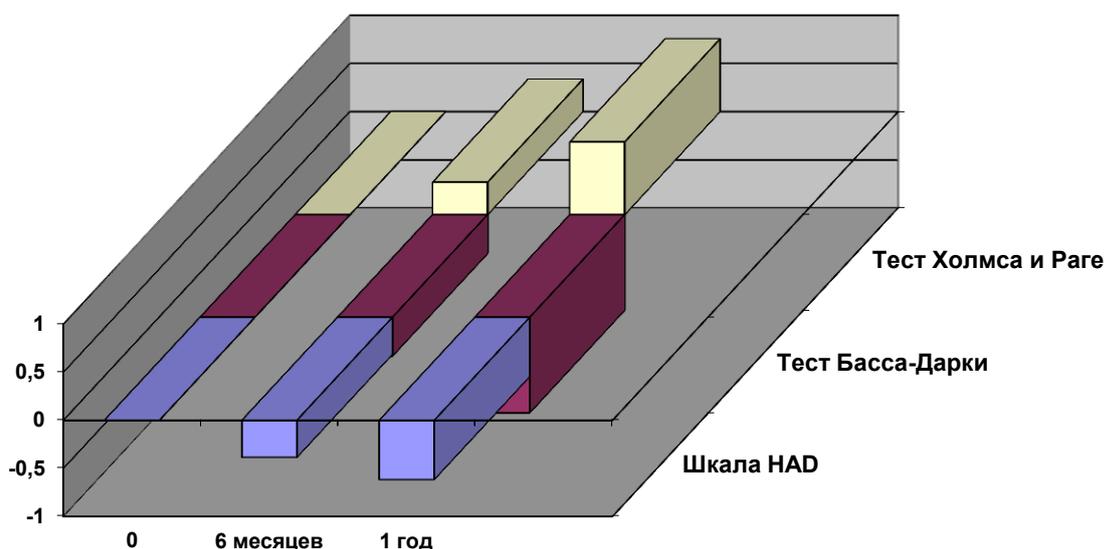


Рисунок 5.10. - Эффективность реабилитации пациентов ЯК и динамика психологического состояния больных без включения в Программу цитокинотерапии

В основной группе через 6 месяцев от начала реализации Программы реабилитации зарегистрирована тенденция к улучшению всех показателей. Достоверные различия в группах получены по шкале HAD, составив через 6 месяцев 25 у.е, в основной группе и 38,5 у.е. в группе сравнения ($p < 0,001$). Оценка эффективности образовательной Программы, включающей коррекцию поведения и поведения, позволяющей совладать со стрессом, по вопроснику Холмса-Раге, выявила значимое улучшение стратегии социального отвлечения,

имеющей в приоритете эмоции ($p < 0,05$).

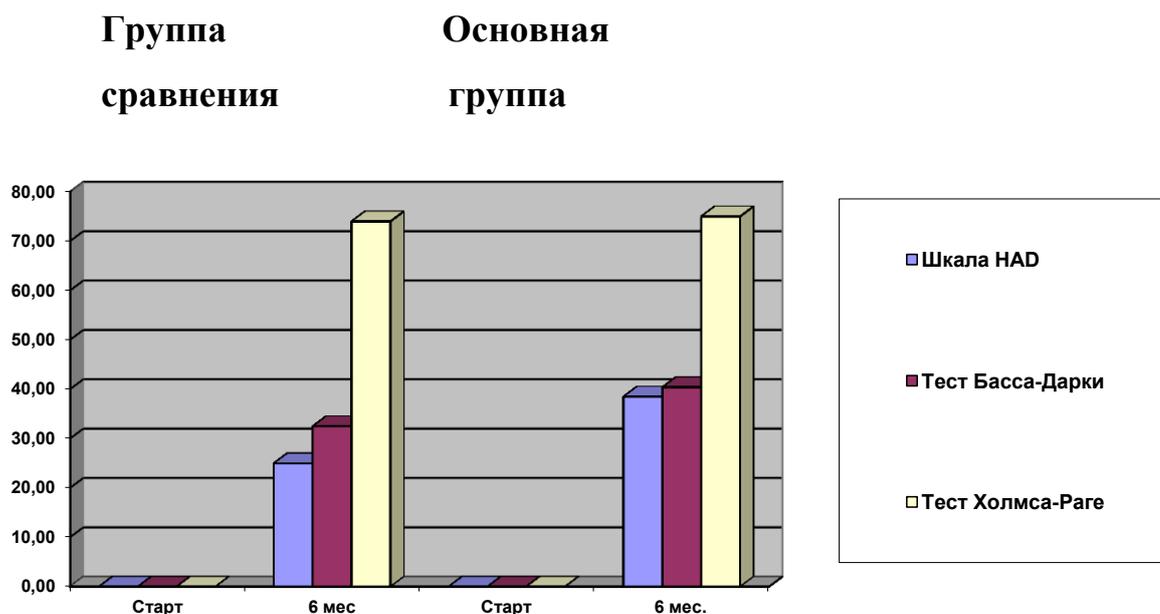


Рисунок 5.11. - Динамика психологического статуса пациентов в группах наблюдения

У больных сформировалось желание пойти к друзьям, родственникам, детям. Снизилась потребность многословно рассказывать врачу о «подлых» друзьях и равнодушных родственниках и бессердечных медицинских работниках. Появлялось желание думать о хорошем, потребность в посещении магазинов, кино, театров. Динамика практически всех показателей тестов значимо коррелировала с показателями улучшения физического самочувствия, составив ($p < 0,001$) (рисунок 5.11.).

В течение года наблюдения в группе пациентов, получавших Ронколейкин, прежде всего, в 4 раза реже регистрировались простудные заболевания, чем в группе сравнения. При анализе в течение года общего числа дней с временной утратой трудоспособности зарегистрировано их значимое снижение в группе пациентов, которым в курсовую терапию был включен Ронколейкин, что составило $18,9 \pm 2,7$ дня против 55,9 дней в группе сравнения.

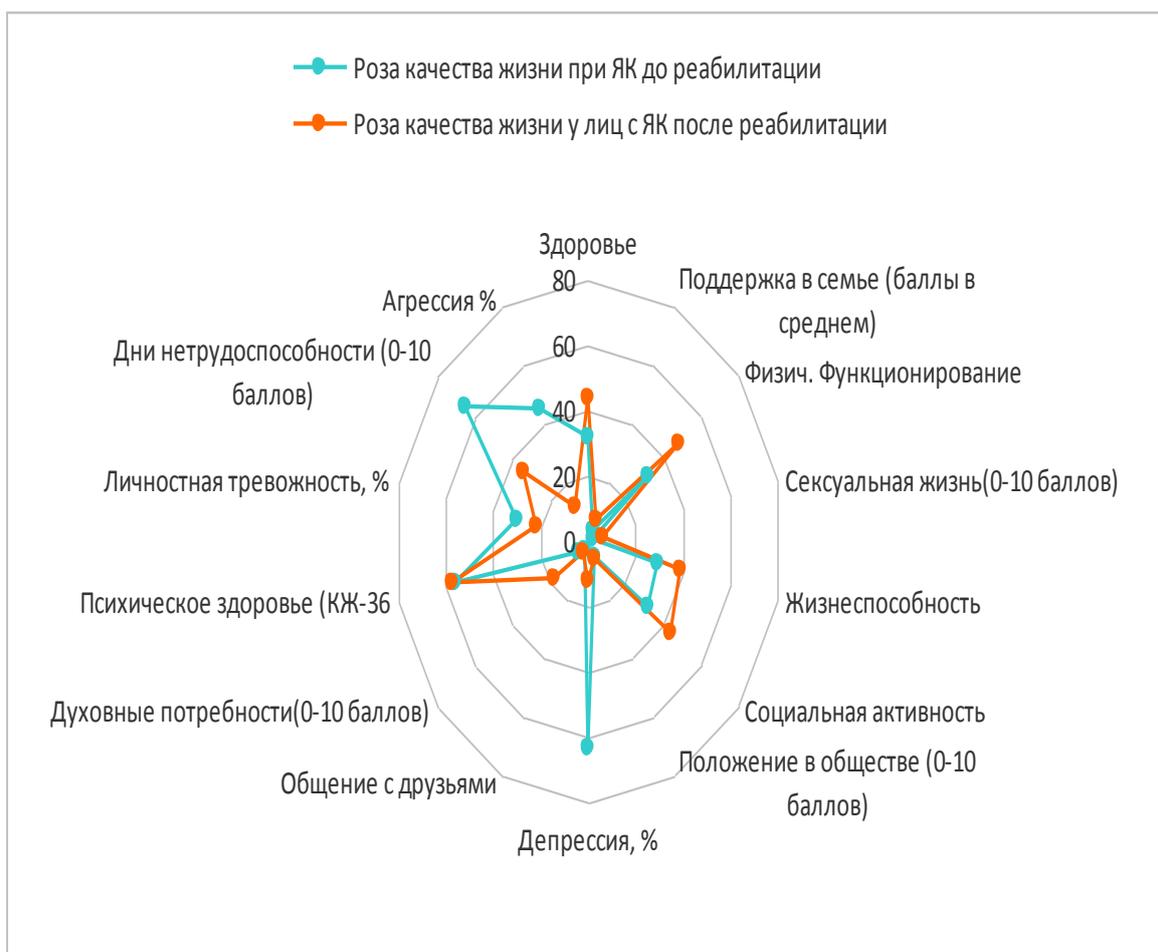


Рисунок 5.12. - Роза качества жизни пациентов ЯК, прошедших Программу реабилитации.

5.3. Результаты пилотного исследования эффективности цитокинотерапии (препарат Ронколейкин) у пациентов с язвенным колитом

В пилотном исследовании перспектив коррекции иммунитета (препарат Ронколейкин) приняло участие 15 больных ЯК. Препарат применялся в дозе 0,25 мг, курс лечения от 3 до 5 суток, результаты представлены на таблице 5.2.1.

Иммунологическая недостаточность при анализе показателей гуморального и клеточного иммунитета определена у всех пациентов язвенным колитом, взятых в группу наблюдения до проведения иммунотерапии. Выявлено значительное

снижение показателей CD₃-CD₄, CD₈, CD₉ в группе с БП ЯК с применением ронколейкина и в группе с МП ЯК без применения его.

Таблица 5.2.1. - Результаты исследования клеточного и гуморального иммунитета у пациентов ЯК основной группы и группы сравнения

| Показатель (норма) | Исходные данные (до иммунотерапии) | | Через 7-10 дней лечения | | Через 14-20 дней лечения | |
|--|------------------------------------|----------|-------------------------|----------|--------------------------|-----------|
| | БП ЯК | МП ЯК | БП ЯК | МП ЯК | БП ЯК | МП ЯК |
| CD₃ (60-80%) | 36,7 ± 1,3 | 35,6±0,8 | 42,1±1,2* | 36,4±1,3 | 56,3±2,2* | 40,0±2,1 |
| CD₄ (35-50%) | 27,2±0,6 | 26,9±1,4 | 31,3±0,8 | 29,0±1,4 | 41,0±1,3* | 28,9±2,1 |
| CD₈ (16-39%) | 12,2±0,4 | 12,9±1,5 | 14,1±0,6 | 14,0±1,5 | 19,6±1,3* | 13,7±1,8 |
| CD₁₉ (15-20%) | 12,2±0,6 | 11,8±1,3 | 16,7±1,0* | 12,9±0,5 | 20,7±0,8* | 15,0±0,6* |
| Фагоцитарная активность нейтрофилов (0,7-1,4 ед.) | 0,5±0,05 | 0,6±0,03 | 0,6±0,08 | 0,6±0,05 | 1,1±0,09* | 0,7±0,03 |
| IgA (0.6-2.8 г/л) | 1,3±0,5 | 1,6±0,08 | 1,5±0,6 | 1,7±0,4 | 2,4±0,5 | 1,7±0,6 |
| IgM (0.6-2.0 г/л) | 0,5±0,7 | 0,7±0,1 | 0,6±0,3 | 0,8±0,3 | 1,6±0,4 | 0,9±0,02 |
| IgG (9.8-12.5 г/л) | 7,2±2,2 | 8,1±1,9 | 8,4±3,1 | 8,9±1,6 | 10,1±0,8 | 9,1±0,9 |
| Макрофагальная активность нейтрофилов (60-80%) | 49,5±2,3 | 50,1±2,1 | 55,4±2,1 | 51,1±2,3 | 66,1±3,1* | 55,4±2,1 |

Примечание: * - динамика показателя достоверна (p<0,05).

На фоне осуществляемой терапии при в БП ЯК и МП ЯК на протяжении 2-х недель регистрировалось значимое повышение концентрации Т-лимфоцитов (CD₃), Т-хелперов (CD₄), Т-супрессоров (CD₈), В-лимфоцитов (CD₁₉) (p<0,05) в сравнении с контрольной группой у больных, где достоверно возросло лишь количество CD₃.

Зарегистрировано улучшение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагальной активности (p<0,05) .

Через 2-3 недели терапии все показатели иммунограммы в основной группе регистрировались в пределах нормы, а в группе сравнения достоверно увеличились CD₃, CD₄, макрофагальная активность и фагоцитарная активность нейтрофилов без значимой динамики прочих показателей иммунитета.

Сделано заключение, что для пациентов с ЯК характерно наличие Т- и В-клеточного иммунодефицита, а включение в комплексную программу терапии цитокина - «Ронколейкином» (rIL-2) сопровождается восстановлением соотношения субпопуляций иммунных клеток за счет стимуляции моноклональной пролиферации Т- и В-лимфоцитов. Получены доказательства, что rIL-2 стимулирует функциональную активность иммунокомпонентных клеток: усиливает эффекторный потенциал цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, фагоцитирующих мононуклеарных клеток, а также синтез иммуноглобулинов большинства изотопов.

Представляет прогностический интерес оценка показателя фагоцитарной активности нейтрофилов.

Известно, что «изменения активности фагоцитов - интегративный показатель функционального состояния иммунной системы, а уровень фагоцитоза отражает состояние взаимосвязи клеточного и гуморального иммунитета».

В группе с БП ЯК на 7-е сутки отмечается стабилизация этого показателя 60,0±2,1 установленных ед. В этот период активность фагоцитарная в группе с МП ЯК ниже нормы, а именно 51,1±2,3 ед. Потом намечаются значительные различия по вышеуказанному показателю, на 14-е сутки по отношению к группе сравнения.

Анализируя данные таблицы, можно говорить о мощном влиянии используемой цитокинотерапии на фагоцитарную активность нейтрофилов. По таблице видно, что на 7-е сутки ее показатель в группе с БП ЯК существенно возрастает на 7-14 сутки.

Данное непрерывное увеличение показателя свидетельствует о благоприятном течении заболевания и положительном прогнозе. В группе с БП ЯК на 7-е сутки на фоне увеличения количества CD₃ и CD₄ не происходит

существенного изменения иммуноглобулинов, а показатели отличаются от группы с МП ЯК и не является существенным.

На 7-е сутки стабилизируются позитивные изменения в иммунограмме по сравнению с группой МП ЯК. Показатели клеточного иммунитета приходят к нормальным значениям и держатся на этом уровне стабильно. Обращает на себя внимание количество CD4 $44,7 \pm 2,7\%$, CD19 $20,3 \pm 1,8\%$. На этом этапе исследования идут изменения в иммуноглобулиновом спектре.

Замечено увеличение IgA $2,7 \pm 0,03$ г/л и IgM $2,1 \pm 0,01$ г/л по отношению к группе сравнения. Это свидетельствует об активации CD19, реакции их бласттрансформации и синтеза специфичных иммуноглобулинов различных классов и восстановлении межклеточных взаимоотношений в иммунной системе.

На 14-е сутки возникает стабилизация показателей иммунограммы. Относительные величины количества лимфоцитов различных классов серьезно превышают аналогичные показатели в группе с МП ЯК. К этому времени происходит увеличение IgG до $12,3 \pm 0,6$ г/л. Отмечено, что при БП ЯК цитокинотерапия препаратом ронколейкин оказывает иммуномодулирующее действие.

Была рассчитана динамика изменения всех показателей иммунограммы с целью определения наиболее значимых и быстро реагирующих на проводимое иммуномодулирующее воздействие, после выполнения комплексной оценки результатов лечения больных группы БП ЯК.

Это послужило важным моментом для выработки критериев дифференцированного назначения вариантов иммунотерапии в зависимости от степени тяжести состояния пациента и выраженности иммунологической недостаточности.

В течение работы было выявлено, что оценка процентного содержания CD3 не полностью отражает процессы, происходящие в иммунной системе. Наиболее быстро реагирующими на иммуностропное действие показателями являются CD4 и функциональная активность нейтрофилов.

Зарегистрированы достоверные улучшения показателей физического и ролевого физического функционирования ($p < 0,05$) при снижении степени выраженности болевого синдрома с сохранением общего абдоминального дискомфорта, которые не зависели от проводимых реабилитационных мероприятий.

Большая коморбидность, психоэмоциональные проблемы взаимоотношений у пациентов в семье и на работе, проблемы с лекарственным обеспечением и прочее сопровождаются срывом механизмов адаптации, ведут к нарушению в нейроэндокринной и иммунной регуляции физиологических процессов организма.

Для пациентов с язвенным колитом характерен страх за свое здоровье, боязнь осложнений заболевания или появление новой патологии, оперативного вмешательства, что повышает степень психо-эмоционального напряжения, нарушая комплайнс «врач-больной».

Эпизодически у пациентов хронический стресс и психические травмы становятся «дирижёрами», снижая качество их жизни, особенно в послеоперационный период.

С принятием больным спустя время после колонпроктэктомии, что обратного хода нет, могут ухудшаться психовегетативные нарушения. Этот период является прогнозируемым стрессом, результатом которого могут стать рефлекторные нарушения сердечно-сосудистой, нейроэндокринной, дыхательной деятельности.

Таким образом, анализ эффективности комплексной реабилитации пациентов с язвенным колитом с включением в программу методов психологической коррекции, диетотерапии и физической реабилитации и цитокинотерапии показал их значимость и перспективность. Важно отметить, что для пациентов с ЯК стрессовые ситуации и депрессии могут выходить на одно из первых мест в прогнозе течения заболевания и послеоперационного периода.

Особенностью качества жизни больных ЯК, посещающих «Школу пациентов с ВЗК» на этапе послеоперационной реабилитации, прослеживается

тенденция к улучшению всех показателей и, прежде всего, общего здоровья, показателей физического функционирования, ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья.

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к хроническим прогрессирующим аутоиммунным заболеваниям неизвестной этиологии и даже в 20-х годах 21 века представляют одну из наиболее серьезных и нерешенных проблем современной гастроэнтерологии.

Проведенные в последние годы масштабные эпидемиологические исследования свидетельствуют о постоянном росте заболеваемости. За последние 40 лет (1980 по 2020) зафиксировано, что показатель заболеваемости ВЗК в мире увеличился в среднем в шесть раз. Социально-демографическая характеристика ВЗК в России, проанализированная в двух многоцентровых исследованиях, подтвердила рост заболеваемости, по которому среди европейских стран Россия занимает 10-е место - 5,1 на 100 000 населения.

Анализ динамики заболеваемости язвенным колитом в Удмуртии, проведенный в данном исследовании, подтвердил эту тенденцию. В Удмуртии зарегистрирована отрицательная динамика заболеваемости в промышленных городах республики и районах реализации программ уничтожения химического оружия. Республики (Кизнерский и Камбарский районы).

Ретро- и проспективный анализ данных многолетней диспансеризации пациентов ЯК в Удмуртии позволили сформулировать понятие о двух типах течения ЯК: быстро прогрессирующий ЯК (БП ЯК) и медленно прогрессирующий ЯК (МП ЯК). Оба типа (варианта) течения заболевания имеют различия по возрасту пациентов при манифестации ЯК, особенностям иммунного статуса и факторам риска развития заболевания. Выделение пациентов с угрозой быстрой прогрессии заболевания актуально при решении вопроса о выборе профессии, определения тактики медикаментозной терапии и программ реабилитации, для задач медико-социальной экспертизы.

Проведенное исследование подтвердило наличие двух возрастных пиков заболеваемости: у лиц молодого трудоспособного возраста (18-35 лет) и пожилого возраста (60 лет и старше) с характерными особенностями течения.

Манифестация ЯК в молодом возрасте практически во всех случаях сопровождается быстро прогрессирующим течением, высокой коморбидностью, выраженными психоэмоциональными и иммунологическими нарушениями. Для пациентов с манифестацией ЯК в пожилом возрасте характерно более медленно прогрессирующее течение с благоприятными иммунологическими и психоэмоциональными показателями, характеристиками качества жизни.

При анализе факторов риска язвенного колита и факторов, которые могли оказать влияние на особенности его течения, не получено значимых доказательств роли наследственности. Исключением были пациенты финно-угорской группы, где зарегистрирована взаимосвязь наследования по женской линии (пациенты 1-3 линии родства). В то же время отмечено, что близкие родственники (родители, родные братья и сестры) больных язвенным колитом значительно чаще страдали различными аутоиммунными ($r=0,33$; $p<0,05$) и онкологическими ($r=0,40$; $p<0,05$). В исследовании зарегистрирована высокая частота сочетания ЯК с аутоиммунным тиреоидитом ($r=0,32$; $p<0,05$) и «носителем» антител к ТПО ($r=0,68$; $p<0,001$) и тиреопероксидазе ($r=0,52$; $p<0,01$).

Отмечена высокая частота патологии желудочно-кишечного тракта, предшествовавшая манифестации ЯК. Нарушения пищевого поведения, зарегистрированные более чем у 80% пациентов, могут оказаться одним из пусковых механизмов развития ЯК. У населения Удмуртии играют роль недостаточное потребление овощей и фруктов, повышенное потребление сахара с чаем и/или кофе. Не подтверждено влияние роль курения или прекращение курения на особенности течения заболевания.

У работающих пациентов практически каждый обращал внимание на одно или несколько вредных условий труда и, особенно, на высокие психоэмоциональные нагрузки, длительную в течение дня работу с компьютером, работу в ночное время. Более 50% пациентов напрямую связывали начало болезни с перенесенным стрессом.

Получены доказательства влияния психоэмоционального статуса пациентов на особенности течения заболевания и качество жизни пациентов.

Частота и степень проблем межличностных взаимоотношений в семье ($r=0,32$; $p<0,05$) и на работе ($r=0,44$; $p<0,01$), несомненно, оказывали влияние на особенности течения ЯК, преимущественно у женщин ($r=0,49$; $p<0,01$). Зарегистрирован негативный вклад условно агрессивной мотивации или подавления личности, которые не определялись с длительностью заболевания, но были взаимосвязаны с физической активностью, снижением уровня физического функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием. Наиболее значимым в формировании быстро прогрессирующего течения ЯК был негативный вклад личностной тревожности. Характерным для этих пациентов было восприятие ситуаций как угрожающих со срывами настроения, плачем, попыткой переложить проблемы на окружающих. Тревожность, уровень депрессии были более взаимосвязаны с социальной ($r=0,44$; $p<0,01$) и внутрисемейной ($r=0,44$; $p<0,01$) поддержкой пациентов и менее зависели от продолжительности ($r=0,44$; $p<0,01$) и особенности течения ЯК.

Оценка психоэмоционального статуса и качества жизни у пациентов ЯК очень важен для прогноза течения заболевания и оценки эффективности проводимой терапии с целью выбора и внедрения индивидуальной лечебной тактики. Это позволит повысить компенсацию заболевания и комплаентность. Копинг-стратегия совладения со стрессом, ориентированная на избегание, более характерна для пациентов с МП ЯК. В основе формирования дезадаптационных алгоритмов при ЯК, лежат, как показано в данном исследовании, нарушения психомоторной интеграции в социуме и в частности, в семье. Этот процесс связан с самим заболеванием и резко прогрессирует при угрозе и проведении оперативных вмешательств.

Оценка взаимосвязи психологического состояния пациентов и среднего количества вызовов участкового врача на дом за год составило в 2017 -2018 – 2019 годах - 9,7, а скорой помощи – 6,2 раза в год. Важно, что только в 12-23% случаев была зарегистрирована ситуация, которая действительно требовала врачебной помощи. Психологическая напряженность, связанная с пандемией COVID-19 с весны 2020 года и до конца 2021 года позволили зарегистрировать

значительное снижение обращений пациентов в поликлиники, как и снижение вызовов врачей на дом (в 2,6 раза), что они связывали со страхом заражения.

У многих пациентов психические травмы и хронический стресс становятся ведущими, решая резкое снижение качества их жизни и который можно расценить как программируемый стресс, следствием которого могут стать рефлекторные нарушения дыхательной, нейроэндокринной, сердечно-сосудистой деятельности и других систем.

При оценке коморбидной и мультиморбидной патологии определены основные нозологии, которые во многих случаях сопровождают ЯК и являются причиной обострений заболевания и/или особенностей его течения. Наиболее часто отмечалась различная гастроэнтерологическая. Практически у всех пациентов выявлен стеатогепатоз, у каждого второго больного - патология суставов и позвоночника: анкилозирующий спондилит, периферические артриты, анкилозирующий спондилит, сакроилеит, развитие которых было коррелировано с продолжительной терапией глюкокортикоидами.

Учитывая ведущую доктрину патогенеза ЯК – нарушения иммунной системы, в исследовании проанализированы особенности иммунограммы при быстро- и медленно прогрессирующем ЯК. Зарегистрированы достоверные различия в отношении CD3, CD4, CD8, подтвердившие проблемы иммунитета у больных ЯК. Получены доказательства оценки иммунограммы для дифференцированного назначения схем иммунотерапии в зависимости от степени иммунологической недостаточности.

Включение цитокинотерапии (препарат Ронколейкин) в программы реабилитации пациентов отмечена положительная динамика показателей CD3-CD4, CD8, CD9 в группе с БП ЯК. При проводимой терапии: базовая терапия (Клинические рекомендации 2017 и 2020 года) + Ронколейкин через 7-14 суток отмечено достоверное увеличение Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), В-лимфоцитов (CD19) ($p < 0,05$), в контрольной группе сравнения достоверно возросло лишь количество CD3.

Сделан вывод, что включение в комплексную терапию цитокинотерапии «Ронколейкин» (rIL-2) восстанавливает соотношение субпопуляций иммунных клеток за счет стимуляции клональной пролиферации Т- и В-лимфоцитов. Кроме того, rIL-2 стимулирует функциональную активность иммунокомпонентных клеток: усиливает потенциал натуральных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов, фагоцитирующих мононуклеарных клеток, синтез иммуноглобулинов большинства изотопов. Заслуживает внедрения в практическую медицину показатель фагоцитарной активности нейтрофилов - интегральный показатель состояния иммунной системы и связующее звено с эффекторами клеточного и гуморального иммунитета.

Важным направлением программ реабилитации больных ЯК была коррекция психологического состояния пациента, его взаимоотношений с членами семьи, адаптация в социальной среде, создание региональных и городских центров ВЗК, как объединений специалистов и ресурсов здравоохранения на базе лечебных учреждений.

Пандемия COVID 19 внесла серьезные изменения в программы диспансеризации пациентов ЯК связанные с доступностью консультаций врачей-специалистов, выполнением Программ диспансерного наблюдения. Внедрены дистанционных консультаций врачей районов Удмуртии специалистами гастроэнтерологами и колопроктологами, разработка программ дистанционных школ для этой категории пациентов и др. Разработаны дистанционные Школы для пациентов воспалительными заболеваниями кишечника, возможность получения информации через telegram-canal. Отличительной чертой качества жизни этих пациентов, которые очно или дистанционно посещали «Школу пациентов с ВЗК» была тенденция к улучшению всех показателей и, особенно, показателей общего здоровья, ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья.

Мультидисциплинарный подход к лечению таких пациентов позволит в ранние сроки прогнозировать течение заболевания, подобрать индивидуальную

эффективную стратегию лечения, улучшить качество жизни и модифицировать течение болезни.

Выводы

1. Зарегистрирован рост заболеваемости ЯК в Удмуртии, который за последние 10 лет составил 7-10%, со снижением числа пациентов с тяжелыми формами ЯК, тенденцией увеличения продолжительности жизни. Выделены главные предикторы ЯК: психосоматические расстройства - 50-70%, проблемы межличностных отношений в семье и коллективе - 56%, несбалансированное питание по ограничительному типу - 50-60%, патология желудочно-кишечного тракта в детском и юношеском возрасте. [5-А, 6-А, 7-А, 9-А, 12-А, 14-А].

2. Для пациентов ЯК характерна высокая коморбидность с индексом СiRS: при МП ВЗК – 15, при БП – 23. Ведущей коморбидной патологией ЯК являются: заболевания желудочно-кишечного тракта (100%). Патология гепатобилиарной системы в группах составила 44,2 (БП ЯК) против 22,4% (МП ЯК), при оценке шансов 0,289 против 0,793; ОР (отношение шансов) – 0,365. Патология суставов и позвоночника зарегистрирована в 75% случаев (БП ЯК) против 26,5% (МП ЯК) при оценке шансов 0,361 против 3,000; ОР – 0,120. При БП ЯК у 25% пациентов диагностировано характерное осложнение терапии глюкокортикоидами – стероидный диабет. [1-А, 2-А, 3-А, 13-А, 17-А].

3. Включение оценки уровня кальпротектина в программы обследования пациентов ЯК перспективно для анализа эффективности терапии. Кальпротектин значимо коррелирует с СРБ ($r=0,67$; $p<0,01$), СОЭ ($r=0,42$; $p<0,01$), макрофагальной активностью нейтрофилов ($r=0,25$; $p<0,05$). [4-А, 8-А, 10-А, 11-А, 20-А].

4. Важными факторами, снижающими качество жизни пациентов ЯК, является личностная тревожность, которая находится в прямой зависимости от болевых проявлений ($r=0,32$; $p=0,04$) и обратной зависимости от социального функционирования ($r=-0,48$; $p=0,02$) и психологического здоровья ($r=-0,33$; $p=0,04$). [13-А, 17-А].

5. Представлены доказательства перспектив включения цитокинотерапии (рекомбинантного лейкинферона) в терапию ЯК. Длительность лечения уменьшилась в 2-3 раза, было достигнуто улучшение показателей качества жизни в 1,5-2 раза. Показанием для применения лейкинферона является вторичная иммунологическая недостаточность, которая наиболее выражена при БП типе ЯК. [15-А, 16-А, 18-А, 19-А, 20-А, 21-А, 22-А, 23-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

1. Лабораторные и клинические маркеры воспалительной реакции и иммунологической недостаточности позволяют прогнозировать состояние пациентов, определить степень тяжести заболевания и назначить своевременную иммунокорректирующую терапию для профилактики его рецидивов.

2. Использование препарата Ронколейкин (лейкинферон) показано при быстро прогрессирующем течении заболевания, наличии гормонорезистентности, развитии побочных реакций от применяемой терапии. В комплексе проводимого лечения выявлена эффективность рекомбинантного лейкинферона при лечении ЯК по критериям клинических, лабораторных, иммунологических и морфологических исследований. Показанием для применения лейкинферона является вторичная иммунологическая недостаточность, которая наиболее выражена при БП типе ЯК. Целесообразна «мягкая» иммунотерапия, которая проводится в период ремиссии в дозе 250 ед. с курсом 5 дней. «Активная» иммунотерапия проводится в период обострения в дозе 500 ед., а при гнойно-септическом осложнении - в дозе 1 млн. ед. курсом 5 дней.

3. Для совершенствования отдаленных результатов лечения и повышения качества реабилитации пациентов необходимо включение в Программы реабилитации образовательных разделов с методиками освоения стратегий преодоления стресса – адаптивного копинг-поведения, коррекцией типов и режима питания, расширением физической активности. Учитывая отдаленность проживания определенных групп пациентов и ситуацию 2019-2020 года, связанную с пандемией COVID-19, перспективно создание «групп в контакте»

или «телеграмм-канала».

Список использованных источников

1. Абдулхаков, С. Р. Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению / С. Р. Абдулхаков, Р.А. Абдулхаков. // Вестн. соврем.клинич. медицины. – 2009. – Т. 2, вып. 1. – С. 32-41.
2. Абрамов, С.А. Эхографические критерии неспецифического язвенного колита у детей / С.А.Абрамов. // Детская гастроэнтерология и проблемы педиатрии. Вчера, сегодня, завтра Сб. науч.тр. / М-во здравоохранения Рос. Федерации. Нижегород. науч.-исслед. ин-т дет. гастроэнтерологии; Под ред. А. И. Волкова, Ю. П. Ипатова. - Н. Новгород : – Изд-во Волго-Вят. акад. гос. службы, 2009. – С. 13-14.
3. Адлер, Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2010. – 182 с. Эндоскопическая диагностика дисплазии эпителия толстой кишки у пациентов с длительным анамнезом язвенного колита / О.Д, Архипова, С.Н. Скридлевский, В.В.Веселов, О.А. Майновская. // Колопроктология. – 2020. – т.19 (71)
4. Арямкина, О.Л. Коморбидность и экстракишечный проявления при воспалительных заболеваниях кишечника /О.Л.Арямкина, А.А.Демьяненко. // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере: сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции, Сургут, 20–21 октября 2018 г. / Сургут, гос. ун-т, Медицинский институт. – Сургут, 2018. – С. 112-116.
5. Арямкина, О.Л. Хронические воспалительные заболевания кишечника и полиморбидность / О.Л. Арямкина, А.А. Демьяненко, Л.Н. Савоненкова. // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – № 3. – С.42-47.
6. Бандель, В.Е. Психическое здоровье и качество жизни у пациентов с язвенным колитом. Проблемы здоровья и экологии / В.Е. Бандель, Е.И. Михайлова – 2021. – 18(3). – С.42-46. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-5> (дата обращения: 24.02.2022).
7. Белоусова, Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона : монография / Е.А. Белоусова. – Тверь: ООО "Издательство «Триада», 2012. – 186 с.

8. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. / Е.А. Белоусова, Д.И. Абдулганиева, О.П. Алексеева, С.А. Алексеенко. // Альманах клинической медицины. – 2018. – №46. – С. 445-463.
9. Белоус, С.С. Оценка качества жизни и психического статуса больных язвенным колитом в фазе ремиссии / С.С. Белоус, О.В. Головенко. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2013. – № 3. – С. 25-32.
10. Беялов, Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности : монография / Ф.И. Беялов. – изд. 7, перераб. и доп. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2011. – 305с.
11. Неинвазивные методы диагностики язвенного колита / Г.Р. Бикбавова, В.А. Ахмедов, Д.Г. Новиков, А.Н. Подсохин, С.Н. Подсохин. // ЭиКГ. – 2020. – №8 (180). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/neinvazivnye-metody-diagnostiki-yazvennogo-kolita>
12. Бикбавова, Г.Р. Влияние алиментарного фактора на развитие язвенного колита / Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, В.И. Совалкин. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 2 (162). – С. 24-27
13. Бикбавова, Г.Р. Язвенный колит и алкоголь: есть ли связь? / Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, В.И. Совалкин. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – №2. – С. 17-21.
14. Бикбавова, Г.Р. Психологический стресс – факатор риска развития язвенного колита? / Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, В.И. Совалкин. // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – Т. 8. – № 2. – С. 37-42.
15. Бикбавова, Г.Р. Влияние особенностей современного образа жизни на возникновение язвенного колита / Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, В.И. Совалкин. // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т. 9. – № 3 (47). – С. 188-193.
16. Бикбавова, Г.Р. Гипотеза истощения биома и язвенный колит – есть ли связь? / Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, В.И. Совалкин. // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23. – № 6-2. – С. 52-56.

17. Блаженко, И.Л. Нарушение иммунологической реактивности при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона и возможности иммунокоррекции: специальность 14.00.36: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / И.Л. Блаженко; Киевский ордена Трудового красного знамени медицинский институт имени академика А.А. Богомольца. – Киев, 1991. – 20 с.
18. Бочков, Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина. – Текст : непосредственный // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 564 с.
19. Будзак, И. Я. К вопросу о дифференциальной диагностике воспалительных и функциональных заболеваний кишечника / И.Я. Будзак. // Гастроэнтерология. – 2013. – №2. – С. 81-85.
20. Бурковская, В. А. Абсорбционная функция тонкой кишки при хронических воспалительных заболеваниях кишечника / В.А. Бурковская, Э.И. Белобородова, Л.А. Акимова. // Бюллетень сибирской медицины, 2009. – 4 (2). – С. 39-44
21. Полиморфизм генов регуляторов воспаления при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите / Е.Ю. Валуйских, И.О. Светлова, С.А. Курилович, М.Ф. Осипенко и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2009. – №2. – С. 81-89.
22. Васильев, А. А. Клиника и хирургическое лечение неспецифического язвенного колита / А.А. Васильев. – М.: Медицина, 2013. – 180 с.
23. Водилова, О. В. Клинические варианты болезни Крона в детском возрасте / Водилова О. В., Мазанкова Л. Н., Халиф И. Л. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 4. – С. 14 – 18.
24. Воробьев, Г. И. Организационные аспекты амбулаторной хирургической помощи проктологическим больным / Воробьев Г. И., Дульцев Ю. В., Зайцев В. Т. // Тез. докл. Всерос. конференции «Актуальные проблемы проктологии». – СПб., 2013. – С. 58.
25. Врачебная практика при сочетанной патологии: ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов поражения

- желудочно-кишечного тракта / Л. К. Пальгова и др. // Лечащий врач. – 2014. – № 3. – С. 69–74.
26. Генри, М. Колопроктология и тазовое дно / М. Генри, М. Сквош. – М.: Медицина, 2008. – 459с.
27. Главнов, П.В. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы) / П.В. Главнов, Н.Н. Лебедева, В.А. Кашенко. // Вестник СПбГУ. – 2015. – 4. – 48-72.
28. Голышева, С.В. Качество жизни больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона до и после операции: специальность 14.00.47 «Гастроэнтерология»: / Голышева С.В. автореферат дисс. ... кандидата медицинских наук / С.В. Голышева; Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. – Москва, 2007.
29. Гребнев, А. Л. Болезни кишечника (современные достижения в диагностике и терапии) / А.Л.Гребнев, Л.П.Мягкова. // М.: Медицина, 1994. – 400 с.
30. Григорьева, Г. А. Язвенный колит и болезнь Крона - проблема XXI века / Г.А. Григорьева. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – №1. – 12-14.
31. Маркеры метаболизма соединительной ткани и серотонинсекретирующие клетки в диагностике и оценке динамики неспецифического язвенного колита / М.С. Громов, А.Г. Чиж, Е.А. Исламова, А.А. Чиж, , П.Ф. Аверьянов. // Современные наукоемкие технологии, 2007. № 7. С. 75-77.
32. Диагностика и лечение неалкогольной болезни печени: Методические рекомендации для врачей / Под редакцией акад. РАН, профессора Ивашкина В.Т. – Москва : РОПИТ, 2015. – 38 с.
33. Достижима ли гистологическая ремиссия язвенного колита? / О.В. Князев, А.В. Каграманова, С.Г. Хомерики, А.И. Парфенов. // Терапевтический архив. – 2021. – №8.
34. Дэниэл Дж. Штайн. Воспалительные заболевания кишечника. Клиническое руководство / ред. Дэниэл Дж. Штайн, Реза Шейкер : пер с англ под ред. И.Л. Халифа. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 256 с.

35. Дусанов, А.Д. Клинико-иммунологическая характеристика неспецифического язвенного колита / А.Д. Дусанов, Н.Н. Мамурова. // Достижения науки и образования. – 2020. – № 5 (59) . – С. 65-68.
36. Евдокимова, Е. Ю. Первый опыт антицитокиновой терапии воспалительных заболеваний кишечника в Приморском крае / Евдокимова Е. Ю., Чеснокова О.В., Мухина И.Л. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. - №3 (53) . – С. 76-78.
37. Еремина, Е. Ю. Основные клинические синдромы поражения кишечника / Е. Ю. Еремина, Е. И. Ткаченко. – Саранск : Тип. «Красный Октябрь», 2005. – 166 с.
38. Полиморфизм генов ITGA4, ITGB7, TNF α , IL10 у пациентов с язвенным колитом бурятской этнической группы / И.В. Жилин, Е.Ю. Чашкова, А.А. Жилина, А.Ч. Цыремпилова. // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т. 49. – № 7. – С. 469-476.
39. Особенности диагностики и лечения острого и хронического панкреатита при первичном гиперпаратиреозе / С.Н. Стяжкина, И.В. Котова, М.Ф. Заривчацкий, Т.Е. Чернышова, А.В. Леднева, И.А. Балтачев. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 11 (195). – С. 15-20.
40. Результаты изучения качества жизни пациентов с активным колитом в динамике лечения / В.Б. Зафирова, С.М. Койчуева, Г.А. Катаганова, В.О. Жукова. // Вестник научных конференций. – 2016. – № 10-4 (14) . – С. 27-28.
41. Ивашкин, В. Т. Гастроэнтерология: национальное руководство (серия «Национальные руководства») / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2008. – С. 460-490.
42. Ивашкин, В.Т. Выбор лекарственной терапии воспалительных заболеваний кишечника / В.Т. Ивашкин. // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009. – 5 (7). – С. 41-47.
43. Кабаков, А. Е. Эфферентная терапия и экстракорпоральная гемокоррекция в педиатрии: руководство для врачей / А. Е. Кабаков, Н. А. Кусельман, Е. В. Фисун. – М.: МИА, 2015. – 182 с.

44. Каншина, О. А. Неспецифический язвенный колит у детей и взрослых / О. А. Каншина, Н. Н. Каншин. – М.: Биоинформсервис, 2012. – 182 с.
45. Каратеев, А.Е. Исходы лечения, оцениваемые самим пациентом, – новая философия анализа эффективности терапии при иммуновоспалительных заболеваниях / А.Е. Каратеев. // Современная ревматология. – 2021. – №5. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ishody-lecheniya-otsenivaemye-samim-patsientom-novaya-filosofiya-analiza-effektivnosti-terapii-pri-immunovospalitelnyh> (дата обращения: 24.02.2022) .
46. Кашкин, К. П. Иммунная реактивность организма и антибиотическая терапия / К. П. Кашкин, З. О. Караев. – Л.: Медицина, 2014. – 200 с.
47. Кетлинский, С.А. Иммунология для врача / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина. – СПб.: ТОО Издательство «Гиппократ», 2008. – 156 с.
48. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. // Колопроктология. – 2017. – №1 (59) . – С. 6-30
49. Кляритская, И. Л. Новые стратегии лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника / И.Л. Кляритская. // Крымский терапевтический журнал. – 2007. (9) . – С. 50-57.
50. Кляритская И.Л. Новые подходы к оценке биопсии при воспалительных заболеваниях кишечника / И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, И.А. Вильцанюк. // Крымский терапевтический журнал. – 2014. – (23). – С. 38-59.
51. Конович, Е.А. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника. / Е.А. Конович, И.Л. Халиф, М.В. Шапина. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – №4. – С. 69-78.
52. Конович, Е.А. Роль местного и системного иммунитета в этиопатогенезе и лечении деструктивных процессов толстой кишки: 14.00.36: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук : / Конович Евгений Аронович. – Москва, 1998. – 30 с.
53. Кондрашина, Э.А. Язвенный колит: методическое пособие / Э.А. Кондрашина. - Санкт- Петербург, 2011. – 20 с.

54. Цитокины сыворотки крови у больных язвенным колитом с различной клинической активностью / Е.А. Конович, И.Л. Халиф, М.В. Шапина, К.Е. Широких. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24. – № 4. – С. 51-56.
55. Коноплянников, М.А. Применение МСК для терапии воспалительных заболеваний кишечника / М.А. Коноплянников, О.В.Князев, В.П. Баклаушев. // Клиническая практика. – 2021. – №1.
56. Копейкин, В.Н. Механизмы формирования и система лечения неспецифического язвенного колита у детей: 31.05.02. автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: / Копейкин Владимир Николаевич. – Н.Новгород, 2016. – 32 с.
57. Красильников, Д.М. Уровень плазменного фибриногена и токсических метаболитов у больных с острой толстокишечной непроходимостью на этапе раннего послеоперационного периода / Д.М. Красильников, А.В. Пикуза, М.М. Миннуллин. // Практическая медицина. – 2008. – №5. – С. 30-35.
58. Крылов, А. А. К проблеме сочетаемости заболеваний / Крылов А. А. . // Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С. 56–59
59. Кулыгина Ю. А., Синдром избыточного бактериального роста и гастроинтестинальные симптомы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Ю.А. Кулыгина, М. Ф. Осипенко, В. Л. Лукинов. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – 159(11) . – С. 68–74.
60. Лазебник, Б. Л. Полиморбидность при воспалительных заболеваниях кишечника / Б. Л. Лазебник, А. Э. Лычкова, З. Ф. Михайлова. // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – № 1. – С. 35–38.
61. Лазебник, Л.Б. Фекальный кальпротектин как биомаркер эффективности различных медицинских вмешательств у больных воспалительными заболеваниями кишечника. / Л.Б. Лазебник, М.Г. Гусейн-Заде, Л.И. Ефремов. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – №8(1) . – С. 1-16.

62. Лазебник, Л. Б. Генез полиморбидности / Л. Б. Лазебник, В. Н. Дроздов. // Клиническая геронтология. – 2001. – № 1–2. – С. 3–5.
63. Лебедев, К. А. Иммунограмма в клинической практике / К. А. Лебедев, И.Д. Пенякина. – М.: Наука, 2010. – 182 с.
64. Лебедева, Л.Л. Особенности генетического полиморфизма у проживающих в Москве больных язвенным колитом / Л.Л. Лебедева, Т.В. Пухликова, Т.А. Астрелина. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2011. – № 2-3. – С. М51-М52.
65. Левитан, М.Х. Неспецифические колиты / Левитан М.Х., Федоров В.Д., Капуллер Л.Л. – М.: Медицина, 2010. – 280 с.
66. Левитан, М.Х. Иммунологические показатели у больных неспецифическим язвенным колитом / М.Х. Левитан, Б.П. Шадрин, И.Л. Халиф. // Клиническая медицина. – 2008. – С. 94-98.
67. Ливзан, М.А. Язвенный колит: описание, генетика, реализация (семейный случай язвенного колита) / М.А. Ливзан, Г.Р. Бикбавова, М.Ю. Лозинская. // ConsiliumMedicum. – 2020. – Т. 22. – № 8. – С. 85-89.
68. Характеристика микробиома при воспалительных заболеваниях кишечника / И.Д. Лоранская, И.Л. Халиф, М.Н. Болдырева, В.А. Купаева. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №5 (153) . – С. 104-111.
69. Макейкина, М.А. Клинические и генетические факторы, ассоциированные с особенностями течения язвенного колита: 14.01.04: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : / Макейкина Мария Анатольевна. – Омск, 2013. – 25 с.
70. Маянский, А. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге: монография / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский. – Новосибирск: Наука, 1983. – 283 с.
71. Мельман, Е.П. / Функциональная морфология прямой кишки и структурные основы патогенеза геморроя: монография / Е.П. Мельман, И.Г. Дацун. – М.: Медицина, 2016. – 176 с.

72. Михайлова, З.Ф. Системная патология при хронических воспалительных заболеваниях кишечника / З.Ф. Михайлова. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 03. – С. 95–98.
73. Мосина, Л.М. Сложности диагностического поиска и лечения пациента с синдромом раздражённого кишечника на фоне сенесто-ипохондрического расстройства (клинический случай) / Мосина Л.М., Чегодаева Л.В., Разина А.С. // Медико-фармацевтический журнал "Пульс" – 2019. – №7. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/slozhnosti-diagnosticheskogo-poiska-i-lecheniya-patsienta-s-sindromom-razdrazhyonnogo-kishechnika-na-fone-senesto-ipohondricheskogo> (дата обращения: 24.02.2022).
74. Мышкин, К. И. Основы колопроктологии / К.И. Мышкин, А.И. Темников, Г.Н. Решетов и др.; под редакцией Г. И. Воробьева. – М.: МИА, 2016. - С. 72 – 94.
75. Национальный состав России 2021 (перепись 2010). – URL : [:http://www.statdata.ru/nacionalnyj-sostav-rossii](http://www.statdata.ru/nacionalnyj-sostav-rossii) (дата обращения: 24.02.2022). – Текст : электронный.
76. Нургазизова, А. К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность» / А. К. Нургазизова. – Текст: непосредственный // Казанский мед. журн. – 2014. – Т. 95. – № 2. – С. 292–296.
77. Оганов, Г.Р. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Оганов Г.Р., Денисов И.Н., Симаненков В.И. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16. – № 6. – С. 5–56.
78. Орешко, Л.С. Влияние дисплазии соединительной ткани на активность воспалительного процесса у больных язвенным колитом / Л.С. Орешко, Н.О. Коновалова. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2011. – № 4. – С. М24-М24а.
79. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойной хирургической патологией / А. А. Останин, О. Ю. Лепнина, М. А.Тихонова, Е. А. Шевело. // Цитокины и воспаление. – 2012. – № 1. – С. 38 – 45.

80. Останин, А.А. Цитокиноterapia ронколейкином в комплексном лечении и профилактика хирургических инфекций: учебное пособие / А.А. Останин, Е.Р. Черных. – СПб, 2009. – 56 с.
81. Врачебная практика при сочетанной патологии: ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов поражения желудочно-кишечного тракта / Л. К. Пальгова и др. // Лечащий Врач : научно-практический журнал. – 2014. – № 3. – С. 69–74.
82. Панин, А.Л., Особенности кишечного микробиома у больных язвенным колитом: акцент на иерсинии / А.Л. Панин, А.Н. Сорокин, Л.А. Краева. / VII Лужские научные чтения. Современное научное знание: теория и практика. Материалы международной научной конференции / Ответственный редактор Т.В. Седлецкая. – М., 2019. – С. 154-157.
83. Парфенов, А. И. Воспалительные заболевания кишечника в XXI веке / А.И. Парфенов. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – №3. – С.13-19.
84. Петрик, Е. А. Особенности полиморбидности у соматических больных: 14.01.04: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : / Елена Александровна Петрик. – М. – 2011. – 24 с.
85. Особенности течения болезни Крона / С.Н. Стяжкина, А.А. Валинуров, Т.Ю. Емшанова, В.П. Максимова. // Modern Science. – 2022. – № 4-3. – С. 125-126.
86. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шельгин, Е.А. Белоусова, и др. // Колопроктология. – 2019. – Т. 18. – № 4 (70) . – С. 7-36.
87. Ривкин, В. Л., Капуллер Л. Л. Воспалительные заболевания толстой кишки. Современное состояние проблемы / В.Л. Ривкин, Л.Л. Капуллер. // Медицинский совет. – 2013. – №10. – С. 69-71.
88. Российская Федерация. Клинические рекомендации. Язвенный колит. МКБ 10: K51 / Российская Федерация. Клинические рекомендации. // Судебные и нормативные акты РФ. – Москва, 2020. – URL : <https://clck.ru/UkQ4i/> (дата обращения: 24.02.2022).

89. Об особенностях течения язвенного колита / В.В. Рыбачков, С.В. Куликов, С.А. Сорогин и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – №5 (89) . – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ob-osobennostyah-techeniya-yazvennogo-kolita> (дата обращения: 24.02.2022). Режим доступа : Научная электронная библиотека «КиберЛенинка».
90. Сабельникова, Е. А. Системные проявления болезней кишечника в свете последних достижений иммунологии и генетики / Е. А. Сабельникова. // Материалы симпозиума «Полиморбидность» (в рамках Российского медицинского форума – 2007). – URL: <http://www.mma.ru/article/68683> (дата обращения: 24.02.2022).
91. Саблин, О. А. Месалазин-индуцированный пневмонит при лечении язвенного колита / О.А. Саблин, В. В. Черноусова, А.Д. Комлев. // Терапевтический архив. – 2021. – №2.
92. Сагынбаева, В.Э. Антитела к *Saccharomyces cerevisiae* как предиктор осложненного течения болезни Крона / В. Э. Сагынбаева, Л. Б. Лазебник. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – №3. – С. 48-52.
93. Селезнева, Т.Д. Заболевания кишечника / Т.Д. Селезнева. – Москва, 2009. – 129 с.
94. Фармакогенетика и воспалительные заболевания кишечника у взрослых и детей: перспективы диагностики и лечения / С. Ю. Сереброва, А.Б. Прокофьев, М. В. Журавлева и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. - 62. – С. 37-45.
95. Совалкин, В.И. Современный взгляд на патогенез и лабораторную диагностику язвенного колита (обзор литературы) / В.И. Совалкин, Г.Р. Бикбаева, Ю.А. Емельянова. // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – №7(4) . – С. 252 – 259.
96. Сорокин, А.Н. Особенности кишечного микробиома у больных язвенным колитом: акцент на иерсинии / А.Н. Сорокин. // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2019. Т. 2. – № S1. – С. 176-177.
97. Гендерные особенности уровня маркеров воспаления кишечника у больных неспецифическим язвенным колитом / Ю.М. Степанов, И.В. Псарева, А.М.

Татарчук, М.В. Стойкевич и др. // Гастроэнтерология. – 2019. – Т. 53. – № 4. – С. 252-257.

98. Особенности течения и осложнения неспецифического язвенного колита. Стяжкина С.Н., Валинуров А.А., Емшанова Т.Ю., Максимова В.П. // Modern Science. – 2022. – № 4-3. – С. 21-23.

99. Особенности диагностики и лечения больных с ишемическим колитом у пациентов с коморбидной патологией на примере клинического случая. С.Н. Стяжкина, И.А. Шарипов, В.В. Дитковский, Т.Ю. Емшанова. // Научный журнал «Проблемы биологии и медицины». – 2022. (спецвыпуск) – С. 489.

100. Стяжкина С.Н. Сложный клинический случай диагностики и лечения язвенного колита / С.Н. Стяжкина, А.Р. Мухаметгалимова, Д.Р. Шакирова. // Научный журнал «Проблемы биологии и медицины». – 2022. (спецвыпуск) – С. 449.

101. Оценка заболеваемости пациентов с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона в БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР / Стяжкина С.Н., Дитковский В.В., Тодорова Л.М., Шарипов И.А. // Modern Science. – 2022. – № 5-2. – С. 77-79.

102. Особенности диагностики и течения острого аппендицита в период пандемии COVID-19 / Стяжкина С.Н., Кирьянов Н.А., Абрамович А.А., Валинуров А.А., Зайцев Д.В., Андрианов А.И., Галлямов И.М., Никитин А.А., Саитгалин И.М. - Текст: непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Scopus. – 2022. – № 200 (4). – С. 179-183.

103. Общие закономерности и региональные особенности эпидемиологии и течения язвенного колита в Ростовской области / А.А. Ткачев, Р.А. Беловолова, Л.С. Мкртчян, К.Е. Мазовка. // Терапия. – 2021. – Т. 7. – № 7 (49). – С. 88-94.

104. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем / А. В. Ткачев, Л. С. Мкртчян, К. Е. Никитина, Е. И. Волынская. // Практическая медицина. – 2012. – 3 (58). – С. 17-22.

105. Ткаченко, А.С. Инфламмосомы и пироптоз эпителиальных клеток кишечника: вклад в развитие болезни Крона и неспецифического язвенного колита / А.С. Ткаченко. // Вестник ВГМУ. – 2019. – №4. – С. 28-39.
106. Третьякова, Ю.И. Психовегетативные нарушения у больных язвенным колитом / Циммерман И.Я., Щекотов В.В. // Пермский медицинский журнал. – 2014. – №2. – С. 6-12
107. Филин, В. А. Современные аспекты этиологии и патогенеза неспецифического язвенного колита / В.А. Филин. // Педиатрия. – 2009. – 6. – С. 95 – 99.
108. Хаитов, Р.М. Иммуномодуляторы: классификация и клиническое применение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин. –// Аллергология и иммунология. – 2013. – 2 (4) . – С. 65-66.
109. Халиф, И.Л. Воспалительные заболевания кишечника: неспецифический язвенный колит и болезнь Крона: клиника, диагностика и лечение: монография / И.Л. Халиф.- М.: Миклош, 2014. – 188 с.
110. Харитонов, А.Г. Клинико-иммунологические особенности различных вариантов течения язвенного колита / А.Г. Харитонов, Э.А. Кондрашина, А.Ю. Барановский. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – №3. – С. 22-26.
111. Хорошилов, И. Е. Клиническое питание гастроэнтерологических больных: современное состояние вопроса / И.Е. Хорошилов. // Медицина: теория и практика. – 2018. – 1. – С. 107.
112. Хлынова, О. В. Диагностическая и прогностическая значимость маркёров эндотелиальной дисфункции у пациентов с язвенным колитом / Хлынова О.В., Стёпина Е.А., Туев А.В. // Казанский мед.ж.. 2016. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskaya-i-prognosticheskaya-znachimost-markyorov-endotelialnoy-disfunktsii-u-patsientov-s-yazvennym-kolitom> (дата обращения: 24.02.2022).
113. Цуркан, С. И. Факторы риска часто рецидивирующего язвенного колита / С.И. Цуркан. // Казанский медицинский журнал. – 2013. – 1 (94) . – С. 128-130.

114. Интенсивная иммунотерапия в лечении хирургической инфекции: сборник трудов / Е.Р. Черных, А.А. Останин, О.Ю. Леплина, А.В. Пальцев, А.И. Верещагин. – Ижевск, 2009. – С. 157-165.
115. Коморбидная патология пациентов язвенным колитом / Т.Е. Чернышова, Е.Ю. Вареник, А.А. Валинуров, С.Н. Стяжкина. – Текст : электронный // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2020. – №3 (45). – С. 92-98. – URL : <https://clck.ru/UkQ8g> (дата обращения: 24.02.2022) .
116. Роль комменсальной кишечной микробиоты в этиопатогенезе хронических воспалительных заболеваний: Akkermansiamuciniphila / Б.А. Шендеров, С.М. Юдин, А.В. Загайнова, М.П. Шевырева. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №11. – С. 4-13.
117. Шифрин, О.С. Современные подходы к лечению больных язвенным колитом / О.С. Шифрин // Фарматека. – 2011. – С. 46-48.
118. Щекотова, А.П. Качество жизни и психоэмоциональные нарушения у больных язвенным колитом в период атаки заболевания / А.П. Щёктова, Ю.И. Третьякова Ю.И. С.Г. Шулькина. // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 2. – С.18-22.
119. Эгамов, Ю.С. Преимущественное значение эндомезентериальной лимфотропной терапии в комплексе лечения неспецифического язвенного колита в послеоперационном периоде / Ю.С. Эгамов, С.А. Хайдаров. –// Re-healthjournal. – 2021. – №2 (10).
120. Юдин, И.Ю., Неспецифический язвенный колит / И.Ю. Юдин. – М.: Медицина, 1968. – 68 с.
121. Юхтин, В. И. Хирургия ободочной кишки / В.И. Юхтин. – М.: Медицина, 2008. –320 с.
122. Язвенный колит: клинические рекомендации (утв. Минздравом России). – Текст: электронный // Справочно-правовая система КонсультантПлюс. – 2020. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358274/ (дата обращения: 24.02.2022).

123. Якубов, А.Ю. Факторы прогноза неспецифического язвенного колита / А.Ю. Якубов. // Национальное здоровье. – 2018. – № 3. – С. 102-106.
124. Aaronson, N.K. Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues / N.K. Aaronson // Control Clin. Trials. – 1989. – Vol. 10. – P. 195-208. 12.
125. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology / N.K. Aaronson, Cull A., Kaasa S., Spangers M. // Int. J. Ment. Haelth. – 1994. – Vol. 23. – P. 75–96.
126. Amirshahrokhi, K. Febuxostat attenuates ulcerative colitis by the inhibition of NF-κB, proinflammatory cytokines, and oxidative stress in miceinternational / K. Amirshahrokhi // Immunopharmacology. - 2019. - №76. 105884.
127. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease / A. N. Ananthakrishnan, H. Khalili, G. G. Konijeti et al. // Gut. – 2014. – № 63. – PP.776–784.
128. The role of gastrointestinal pathogens in inflammatory bowel disease: a systematic review / J. Axelrad, K. Cadwell, J. Colombel, S. Shah // TherapAdvGastroenterol. – 2021. – 14. – 17562848211004493. – doi:10.1177/17562848211004493.
129. Precancer in ulcerative colitis: The role of the field effect and it`s clinical implications / K.T. Baker [et al.] // Department of Pathology, Washington University, Seattle, Washington, USA. Department of Hematology and Oncology, School of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, USA. Department of Gastroenterology, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, USA. – 2018. – №39. – PP. 11-20.
130. Baron, S., Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population-based case control study / S. Baron, D. Turck, C. Leplat // Gut. – 2005. – 54. – PP. 357–363.
131. Bressler, Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus / B. Bressler, J.K. Barshall // Gastroenterology. – 2015. – №148. – PP. 1035-1058.

132. Burden of Common Multiple-Morbidity Constellations on Out-of-Pocket Medical Expenditures among Older Adults / N. E. Schoenberg [et al.]// *Gerontologist*. – 2007. – Vol. 47. – № 4. – PP. 423–437.
133. Caliph, I.L. Therapeutic tactics for ulcerative colitis / I.L. Caliph, // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. – 2006. – 16(3). – 58-62.
134. Impact of surgery for Crohn's disease on health-related quality of life / F. Casselas [et al.]// *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – PP. 177–182.
135. Carbohydrate intake in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis / S. S. Chan [et al.]// *Inflamm Bowel Dis*. – 2014. – № 20. – pp.2013–2021.
136. CINDI dietary guide, Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2003. – 42 p. (document EUR/00/5018028, E70041R).
137. Comorbidity: Implications for the Importance of Primary Care in 'Case' Management / B. Starfield et al. // *Ann. Fam. Med.* – 2003. – Vol. 1 (1). – PP. 8–14
138. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases / J. Cosnes, [et al.]// *Gastroenterology*, 2011. – №140. – PP. 1785-1794.
139. Refractory ulcerative proctitis: How to treat it? / P. G. De Chambrun [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. – 2018. – №32-33. – PP. 49-57.
140. The rating form of IBD patient concerns: a new measure of health status. / D.A. Drossman [et al.]// *PsychosomMed*, 1991. – Vol. 53. – PP. 701-12.
141. Limited clinical significance of tissue calprotectin levels in bowel mucosa for the prediction of complicated course of the disease in children with ulcerative colitis / O. Fabian [et al.]// *Pathology - Research and Practice*. – 2019. – №215. – 152689.
142. Gallo,G., Surgery in ulcerative colitis: When? Now? / G.Gallo,G. Kotze, A. Spinelli // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. – 2018. – №32-33. – PP. 71-78.
143. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome / Y. Gazit [et al.]// *Am J Med*. – 2013. – №15. – PP. 33 – 40.
144. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis / B. J. Geerling [et al.]// *Am J Gastroenterol*. – 2000. – № 95. – PP.1008–1013.

145. R. G. Gilles, Is ulcerative colitis a disease of a dysfunctional microbiota? / R. G. Gilles // «Medical Hypotheses». – 2019. – №131. – PP. 109-300.
146. Giuseppe S Sica. Surgery for inflammatory bowel disease in the era of laparoscopy / Giuseppe S Sica, Livia Biancone // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19. – № 16. – PP. 2445-2448.
147. Infliximab clinically treating ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis / C. Guo [et al.] // Available online. – 2019. – № 148. – PP. 104-455.
148. Hall, S.F. A user`s guide to selecting a comorbidity index for clinical research / S.F. Hall // J. of clinical epidemiology. – 2009. – №59. – PP. 849-855.
149. European Crohn's and Colitis Organisation. The First Europegn Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. / M. Harbord [et al.] // J Crohns Colitis. – 2015. – №10. – PP. 239-254.
150. Third European Evidence-based Consensus op Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management / R. Eliakim [et al.]// Journal of Crohn's and Colitis. – 2017. – №11. – PP.769-784.
151. A controlled study of the association between ulcerative colitis and psychiatric diagnoses / J.E. Helzer [et al.]// *DigDisSci*. – 1982. – 27(6) . – 513-518. – DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01296730>.
152. How to measure comorbidity: a critical review of available methods / V. de Groot [et al.] // J. ClinEpidemiol. – 2003. – Vol. 56. – PP. 221–229.
153. Huan, Y., Advances in the study of hyperbaric oxygen in the treatment of ulcerative colitis.Johannes Meier, Andreas Sturm. Current treatment of ulcerative colitis / Y. Huan, Y. Wan // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17. – N 27. – P. 3204-3212.
154. Hindryckx, P., Can we move directly from 5-ASA to a biologic agent in ulcerative colitis? / P. Hindryckx, G. Novak // «Best Practice & Research Clinical Gastroenterology». – 2018. – №32-33.– PP. 9-15.
155. Quality of life: a valid and reliable measure of outcome for clinical trials in inflammatory bowel disease / E.J. Irvine [et al.]// Gastroenterology. – 1994. – Vol.106. – PP. 287-296.

156. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: a UK prospective cohort study / S. John [et al.]// *Eur J GastroenterolHepatol.* – 2010. – № 22. – P. 602–606.
157. Kiloski, N., Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. / N. Kiloski, L. Bret, G. Radford-Smith // *World J Gastroenterol*, 2008. – №14. – PP. 165–173.
158. GLM, a novel luteolin derivative, attenuates inflammatory responses in dendritic cells: Therapeutic potential against ulcerative colitis / W-S. Kim [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2019. – №518. – P. 87-93.
159. The «Hygiene hypothesis» and the sharp gradient in the incidence of autoimmune and allergic diseases between Russian Karelia and Finland / A. Kondrashova [et al.] *APMIS*, 2013. – 121: 478-493 p.
160. Abdominal pain in patients with inflammatory bowel disease: association with single-nucleotide polymorphisms prevalent in irritable bowel syndrome and clinical management / M. Ledergerber [et al.]// *BMC Gastroenterol.* – 2021. –21(1) . – 53. doi: 10.1186/s12876-021-01622-x.
161. Protective role of berberine on ulcerative colitis through modulating enteric glial cells–intestinal epithelial cells–immune cells interactions / H. Li [et al.] // *ActaPharmaceuticaSinica B.* – 2020. – №10(3). – PP. 447-461.
162. Consumption of vegetables and fruit and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis / F. Li [et al.] // *Eur J GastroenterolHepatol.* – 2015. – № 27. – P.623–633.
163. Limonin ameliorates ulcerative colitis by regulating STAT3/miR-214 signaling pathway / S.Liu [et al.] // *International Immunopharmacology.* – 2019. – №75. – PP.105-768.
164. Consumption of vegetables and fruit and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis / F. Li, [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – № 27. – P.623–633

165. Anti-inflammatory activity of grapefruit juice in an in vivo model of ulcerative colitis: Comparability studies of unprocessed and bioprocessed juices / C. Mendes, [et al.] // *Journal of Functional Foods*. – 2019. – №63.
166. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review / N. A. Molodecky [et al.] // *Gastroenterology*. – 2012. – № 142. – P. 46–54
167. Etrolizumab versus infliximab in the treatment of induction phase of ulcerative colitis: A systematic review and indirect comparison / E. Motaghi [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2019. – №139. – PP. 120-125.
168. On behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults / C. Mowat, [et al.] // *Gut*, 2011. – №60. – PP. 571- 607.
169. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review / M. Fortin [et al.] // *Health and Quality of Life Outcomes*. – 2004. – Vol. 2. – PP. 2–51.
170. Difference in the clinical characteristic and prognosis of colitis-associated cancer and sporadic neoplasia in ulcerative colitis patients / M. Mutaguchi, [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2019. – №51. – PP. 125-126.
171. Nakov, R. New markers in ulcerative colitis / R. Nakov // *ClinicaChimicaActa*. – 2019. – PP. 141-146.
172. Officinale and oxidative stress in patients with ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled, clinical trial / M. Nikkhah-Bodaghi [et al.] // *Complementary Therapies in Medicine*. – 2019. – №43. – PP. 1-6.
173. Novel score predicts risk for cytomegalovirus infection in ulcerative colitis / T. Nowacki [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2018. – №105. – PP. 103-108.
174. The «hygiene hypothesis» for autoimmune and allergic diseases: an update / H. Okada [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2010. – 160: 1–9.
175. Validation of US evaluation of ulcerative colitis activity / S. Omotehara [et al.] // *Ultrasound in Medicine & Biology*. – 2019. – №45. – PP. 153-154.
176. Ulcerative colitis / I. Ordas [et al.] // *Lancet*. – 2012. – № 380. – PP.1606–1619.

177. Panés, J., Efficacy of tofacitinib treatment in ulcerative colitis / J. Panés, J. P. Gisbert // *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. – 2019. – №42. – PP. 403-412.
178. Pare, Y., Surgery for ulcerative colitis / Y. Pare, E. Radice, R. Dozois // *Dis. Colon. Rectum*. – 1999. – №3. – PP. 299-306.
179. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care / J. B. Soriano [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 128 (4). – PP. 2099–2107.
180. Increased epoxyeicosatrienoic acids may be part of a protective mechanism in human ulcerative colitis, with increased CYP2J2 and reduced soluble epoxide hydrolase expression / Y-E. Qiu [et al.] // *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. – 2018. – PP. 9-14
181. En representación del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. Manejo de la colitis ulcerosa aguda grave en España: Resultados de una encuesta sobre práctica clínica / I. Rodríguez-Lago [et al.] // *Gastroenterol Hepatol*. – 2019. – №42. – PP. 90-101.
182. Rook, G.A. The hygiene hypothesis and the increasing prevalence of chronic inflammatory disorders. /Rook, G.A.// *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* / G.A. Rook. – 2007. – 101(11) . – 1072–1074.
183. Nadir do Nascimento Nogueira. Zinc supplementation reduces inflammation in ulcerative colitis patients by downregulating gene expression of Zn-metalloproteins / N. Rosa [et al.] // *PharmaNutrition*. – 2018. –№6. – PP. 119-124.
184. Risk factors for locally advanced cancer associated with ulcerative colitis: Results of a retrospective multicentric study in the era of biologics / M. Rottoli [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2020. – №52. – PP. 33-37.
185. Epidemiology Group of the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease in Japan. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan / N. Sakamoto [et al.] // *Inflamm Bowel Dis*. – 2005. – № 11. – PP.154–163.
186. Epidemiology Group of the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease in Japan. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control

- study in Japan / N. Sakamoto [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2005. – № 11. – PP.154–163
187. Sankaranarayanan, H. V., Tamarind xyloglucan attenuates dextran sodium sulfate induced ulcerative colitis: Role of antioxidation / H. V. Sankaranarayanan, P. Umesh // *Journal of Functional Foods.* – 2020. – №42. – PP. 327-338.
188. A unique polysaccharide from *Hericiumerinaceus* mycelium ameliorates acetic acid-induced ulcerative colitis rats by modulating the composition of the gut microbiota, short chain fatty acids levels and GPR41/43 receptors / S. Shao [et al.] // *International Immunopharmacology.* – 2019. – №71. – C. 411-422.
189. Sheptulin, A. A. Ulcerative colitis: modern concepts of pathogenesis, diagnosis and treatment / A. A. Sheptulin // *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology.* – 2001. – (5). – PP. 8-12.
190. Sizova, L.V. Assessment of the quality of life in modern medicine / L.V. Sizova, // *Rheumatology Science and Practice.* – 2003. – (2): 38-56
191. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with different lipid profile disorders: a nationwide population based study / H. Soh [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* – 2019. – P. 1-11.
192. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis / E.F. Stange [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis (for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)).* – 2008. – Vol. 2. – № 1. – P. 1-23.
193. Strachan, D.P., Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence / D.P. Strachan, E.M. Taylor, R.G. Carpenter // *ArchDisChild.* – 1996. – 74(5) . – 422-6.
194. Starfield B. Threads and yarns: weaving the tapestry of Comorbidity / B. Starfield // *Ann. Fam. Med.* – 2006. – Vol. 4 (2). – P. 101–103.
195. Strachan, D.P., Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence / D.P. Strachan, E.M. Taylor, R.G. Carpenter // *Arch Dis Child.* –1996. – 74(5) . – PP. 422-426.

196. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. - New York: Department of Gastroenterology, Icahn School of Medicine on Mount Sinai, New York, USA. Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, Farncombe Family Digestive Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, ON, Canada, 2018. – №47. – PP. 1597-1609.
197. Transcriptomic landscape of treatment-Naïve ulcerative colitis. Tromsø Genomic Support Center, Department of Clinical Medicine, UiT-Arctic University of Norway, Tromsø, Norway. Gastroenterology and Nutrition Research Group, Department of Clinical Medicine, UiT-Arctic University of Norway, Tromsø, Norway, University Hospital of Northern Norway, Tromsø, Norway / H. Taman [et al.] // *J Crohns Colitis*. – 2018. – №12. – C. 327-336.
198. Vaizey, C., Disease status, patient quality of life and healthcare resource use for ulcerative colitis in the UK: an observational study / C. Vaizey, P. Gibson, C. Black // *Frontline Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 5. – №3. – PP. 183-189.
199. Valderas, J. M. Multimorbidity's many challenges: a research priority in the UK / J. M. Valderas, B. Starfield, M. Roland // *BMJ*. – 2007. – Vol. 334. – P. 1016–1017.
200. Xiaofa, Qin. Etiology of inflammatory bowel disease: A unified hypothesis / Qin. Xiaofa // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. – №15. – PP. 1708-1722.
201. Evaluation of interleukin 23 (IL-23) as a non-invasive test of disease severity in patients with ulcerative colitis / T. Youssef [et al.] // *Arab Journal of Gastroenterology*. – 2018. – №19. – PP. 116-120.
202. Evaluation of interleukin 23 (IL-23) as a non-invasive test of disease severity in patients with ulcerative colitis / T. Youssef, [et al.] // *Arab Journal of Gastroenterology*. – 2018. – №19. – PP. 116-120.
203. Ulcerative colitis-specific delivery of keratinocyte growth factor by neutrophil-simulated liposomes facilitates the morphologic and functional recovery of the damaged colon through alleviating the inflammation / Y-Z. Zhao [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 2019. – №299. – PP. 90-106.

204. Porous Polymeric Microparticles as an Oral Drug Platform for Effective Ulcerative Colitis Treatment / X. Zhou, [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2019. – №108. – PP. 223-224
205. Zhu, L., Protective effects of berberine hydrochloride on DSS-induced ulcerative colitis in rats / L. Zhu, Pei Qing Gu, Hong Shen // International Immunopharmacology. – 2019. – №68. – PP. 242-255.

Список публикаций соискателя учёной степени

Статьи в рецензируемых журналах:

- 1-А. Неганова О.А. Болезнь Крона у больного с цилиопатией (кистозная болезнь почек, печени, легких), анкилозирующим спондилитом и вторичным полиостеоартрозом, находящегося на программном гемодиализе / О.А. Неганова, С.Н. Стяжкина, М.Н. Климентов, Т.Е. Чернышова, Ф.Ф. Субаев, А.Е. Матусевич // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 9 (181). – С. 85-88. – SCOPUS.
- 2-А. Неганова О.А. Язвенный колит и болезнь Крона: ретроспективная оценка заболеваемости за 2016-2018 годы / О.А. Неганова, С.Н. Стяжкина, В.Н. Николаева, Д.М. Мурадова // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке» – 2019. – Т. 21. – № 6. – С. 40-43. – ВАК.
- 3-А. Неганова О.А. Осложнения болезни Крона, требующие хирургической помощи / М.Н. Климентов, С.Н. Стяжкина, О.А. Неганова, М.С. Любимцева, Е.В. Семибратова, О.Д. Турбин // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. 36. – № 3. – С. 98-105. – ВАК.
- 4-А. Неганова О.А. Анализ психосоматических расстройств у больных с язвенным колитом и болезнью Крона / С.Н. Стяжкина, Л.Р. Калимуллина, И.И. Яруллин, О.А. Неганова // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицинской психологии и психиатрии». – Журнал «Проблемы биологии и медицины». – 2019. – Самарканд. – № 1 (114). – С. 46-47. – ВАК.

5-А. Неганова О.А. Психологические аспекты качества жизни и прогноз реабилитации больных с язвенным колитом / Т.Н. Чернышова, О.А. Неганова, С.Н. Стяжкина, А.А. Валинуров // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2020. – № 2 (44). – С. 90-97. – ВАК.

6-А. Неганова О.А. Эффективность комплексной реабилитации пациентов язвенным колитом / О.А. Неганова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки – 2022 – №7. – С. 166-175 – ВАК.

7-А. Неганова О.А. Проблема дифференциальной диагностики колоректального рака и болезни Крона с описанием клинического случая / С.Н. Стяжкина, М.Н. Климентов, О.А. Неганова, М.А. Полушкин, Г.А. Ситдииков, М.С. Медведев // Modern Science. – 2021. – №4-2. – С. 111-116.

Статьи и тезисы в сборниках конференции:

8-А. Неганова О.А. Риск злокачественных процессов в толстом кишечнике при язвенном колите / С.Н. Стяжкина, М.Н. Климентов, О.А. Неганова, П.Ф. Габдуллина, А.П. Ермолаева // Modern Science. – 2019. – № 5-2. – С. 52-55.

9-А. Неганова О.А. Течение беременности при язвенном колите / С.Н. Стяжкина, О.А. Неганова, Ю.С. Мерзлякова, А.А. Хамадуллин // Colloquium-journal. – 2019. – № 10-3 (34). – С. 54-55.

10-А. Неганова О.А. Болезнь Крона: "яблоко раздора" врачей / О.А. Неганова, В.Н. Николаева, Д.М. Мурадова // Аллея науки. – 2019. – Т. 1. – № 4 (31). – С. 90-93.

11-А. Неганова О.А. Разбор клинического случая болезни Крона / Р.Р. Салихова, С.Н. Стяжкина, О.А. Неганова // Научный аспект. – 2019. – Т. 12. – № 2. – С. 1498-1502.

12-А. Неганова О.А. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. Их дифференциальная диагностика, морфологическая картина и анализ распространенности среди заболеваний кишечника / С.Н. Стяжкина, М.Н. Климентов М.Н., О.А. Неганова, А.Д. Абасова, Л.Р. Бакирова, ДС. Ефремова // Столица науки. – 2020. – № 1 (18). – С. 28-39.

- 13-А. Неганова О.А. Особенности комплексного лечения язвенного колита в клинической практике / С.Н. Стяжкина, М.Н. Климентов, Т.Е. Чернышова, О.А. Неганова, А.Ш. Назмиева, А.А. Кочурова // Терапевт. – 2020. – № 5. – С. 6-11.
- 14-А. Неганова О.А. Применение ронколейкина в комплексном лечении панкреонекроза на примере клинического случая / С.Н. Стяжкина, Т.Е. Чернышова, О.А. Неганова, Ю.С. Русских, Р.Ф. Газимзянова // Терапевт. – 2020. – № 5. – С. 51-56.
- 15-А. Неганова О.А. Клинический случай диагностики болезни Крона / С.Н. Стяжкина, О.А. Неганова, А.Э. Андреева, Л.А. Иванова // Modern Science. – 2020. – № 11-1. – С. 227-231.
- 16-А. Неганова О.А. Влияние комплексного лечения с включением иммуномодуляции на показатели иммунитета при язвенном колите и болезни Крона / С.Н. Стяжкина, О.А. Неганова, Е.А. Мельникова, А.С. Солодянкина // Дневник науки. – 2020. – № 12 (48). – С. 5.
- 17-А. Неганова О.А. Эпидемиология язвенного колита в Удмуртии: факторы риска, особенности рациона питания и пищевого поведения / О.А. Неганова, С.Н. Стяжкина, М.Н. Климентов, А.А. Валинуров, Т.Е. Чернышова // Сборник научных статей «Труды Ижевской государственной медицинской академии». – Ижевск, 2020. – С. 37-40.
- 18-А. Неганова О.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Ведущие аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. Монография / С.Н. Стяжкина, Т.Е. Чернышова, О.А. Неганова, Г.В. Медведев // LAP Lambert. Берлин. – Academic Publishing RU. – 2020. – с. 70.
- 19-А. Неганова О.А. Сложный клинический случай болезни Крона / С.Н. Стяжкина, Т.Е. Чернышова. О.А. Неганова // Сборник «Трудные и нестандартные ситуации в хирургии». – 2020 – С. 146-150.
- 20-А. Неганова О.А. Дифференциальная диагностика язвенного колита и болезни Крона в практике врача / С.Н. Стяжкина, О.А. Неганова // Сборник «Труды межрегиональной научно-практической конференции по производственной практике». – Ижевск. – 2021. – С. 56-57.

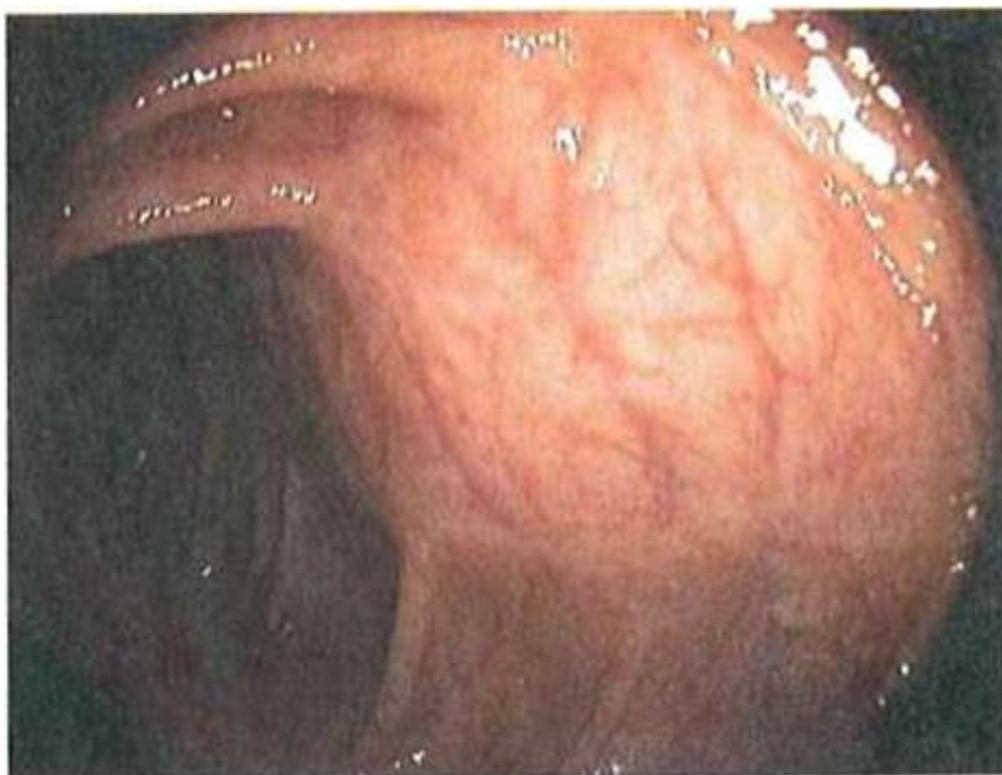
Патент на изобретение

21-А. Неганова О.А. Способ эндоскопической полипэктомии в дистальном отделе толстой кишки / А.А. Валинуров, С.Н. Стяжкина, Т.Е. Чернышова, О.А. Неганова // Патент на изобретение №2021129808/14 (062318).

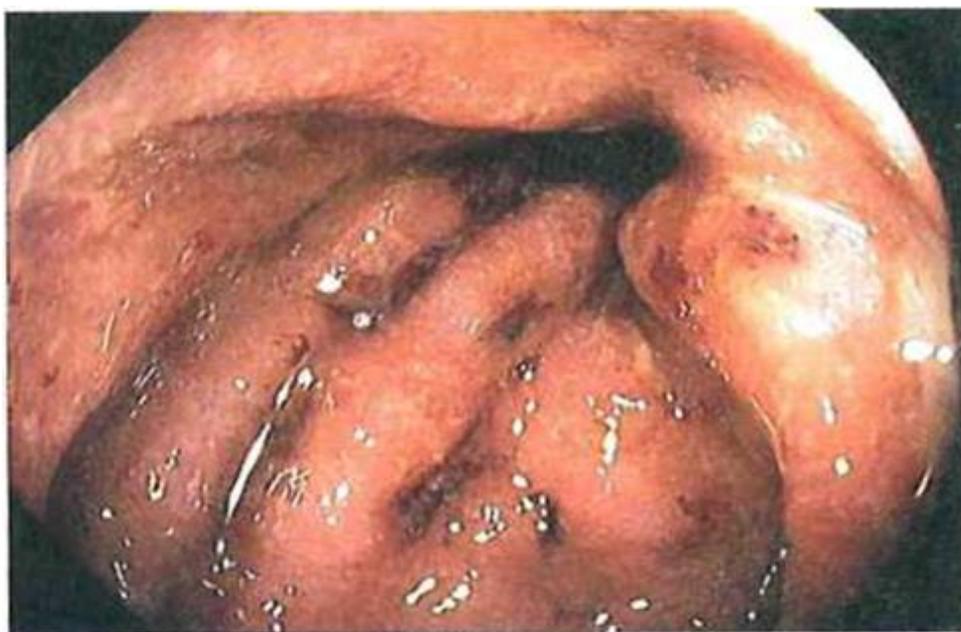
Рационализаторские предложения:

22-А. Неганова О.А. Способ прогнозирования течения язвенного колита / А.А. Валинуров, Т.Е. Чернышова, С.Н. Стяжкина, О.А. Неганова // Рационализаторское предложение № 01.22 от 29 сентября 2021 год.

23-А. Неганова О.А. Алгоритм оценки клинических и эндоскопических критериев для диагностики язвенного колита / А.А. Валинуров, Т.Е. Чернышова, С.Н. Стяжкина, О.А. Неганова // Рационализаторское предложение № 02.22 от 29 сентября 2021 год.



Слизистая в норме – хорошо виден сосудистый рисунок, складки, гаустры



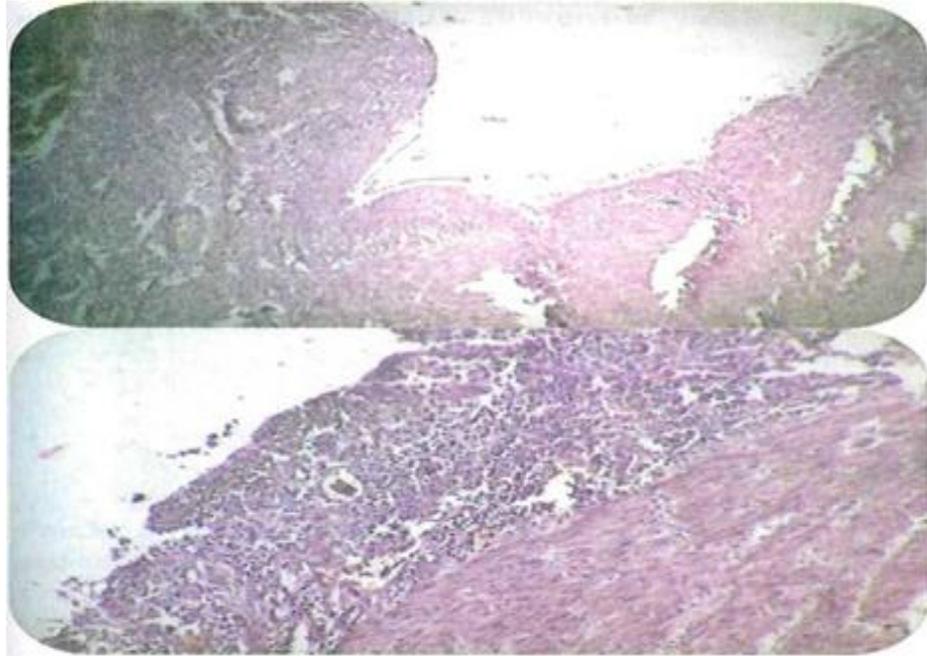
Отек слизистой, контактная кровоточивость, отсутствие сосудистого рисунка



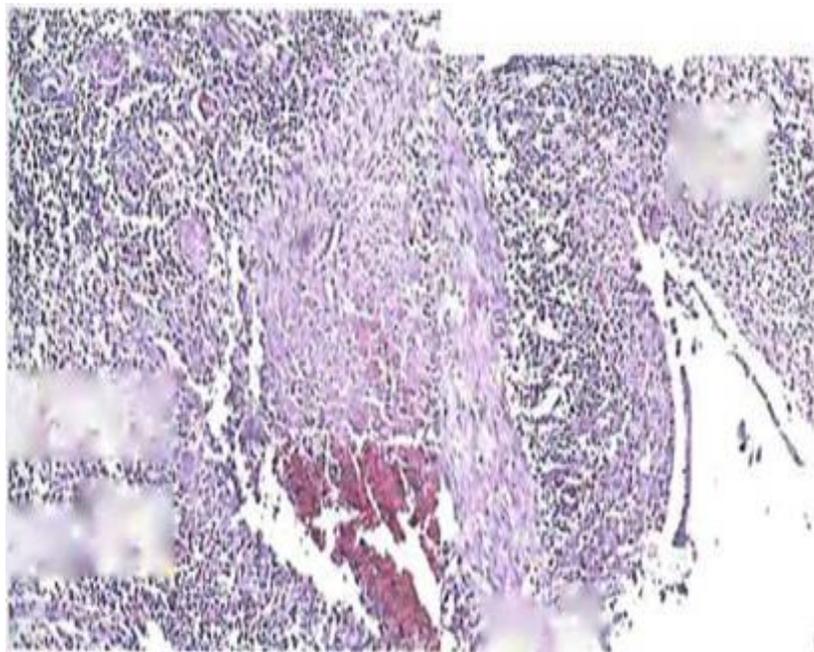
Выраженная активность – гиперемия, отек, поверхностные эрозии, отсутствие сосудистого рисунка, контактная кровоточивость



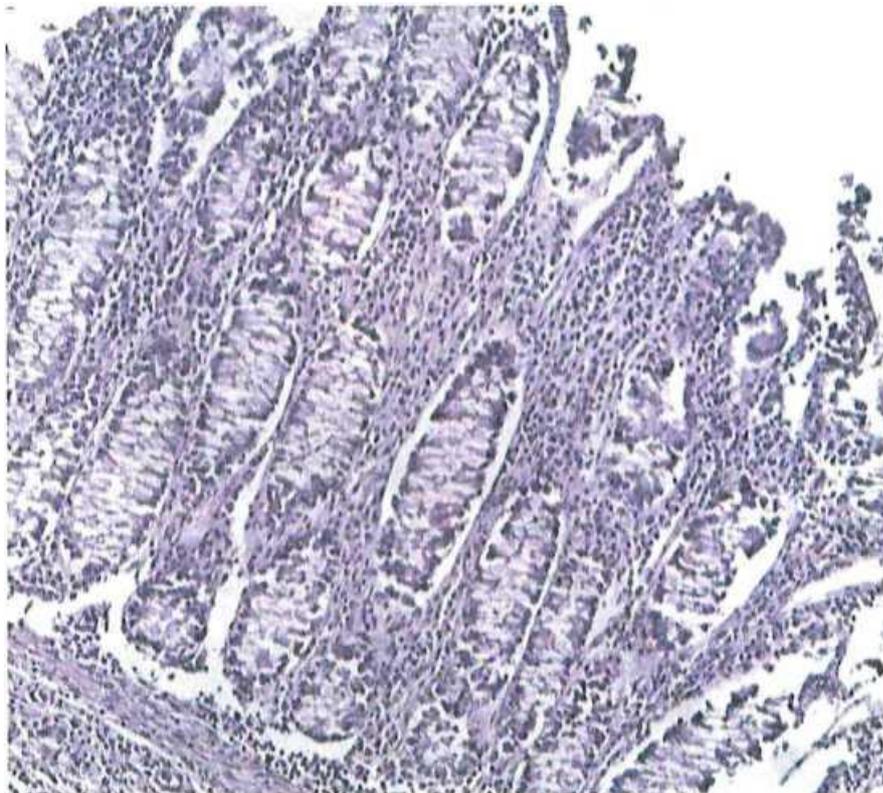
Слева направо: через 1 месяц лечения, ремиссия



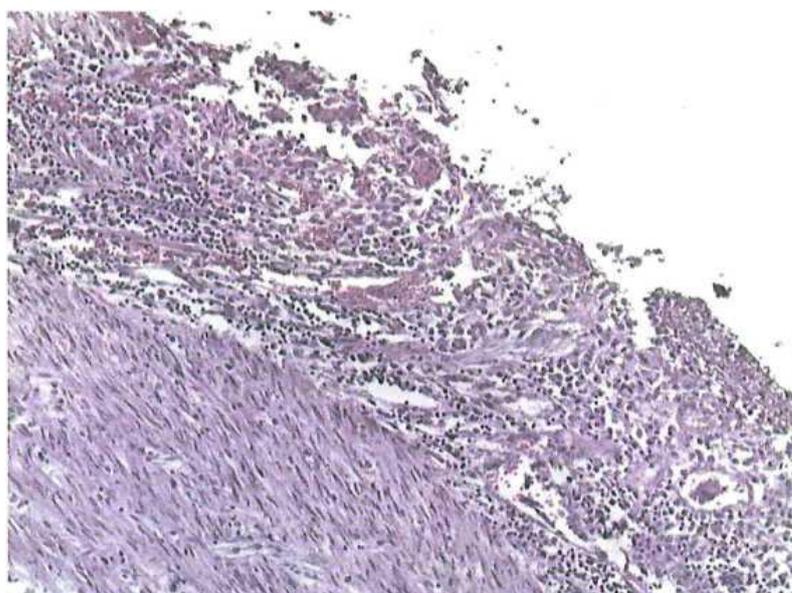
Язвенный колит, микроскопическая картина



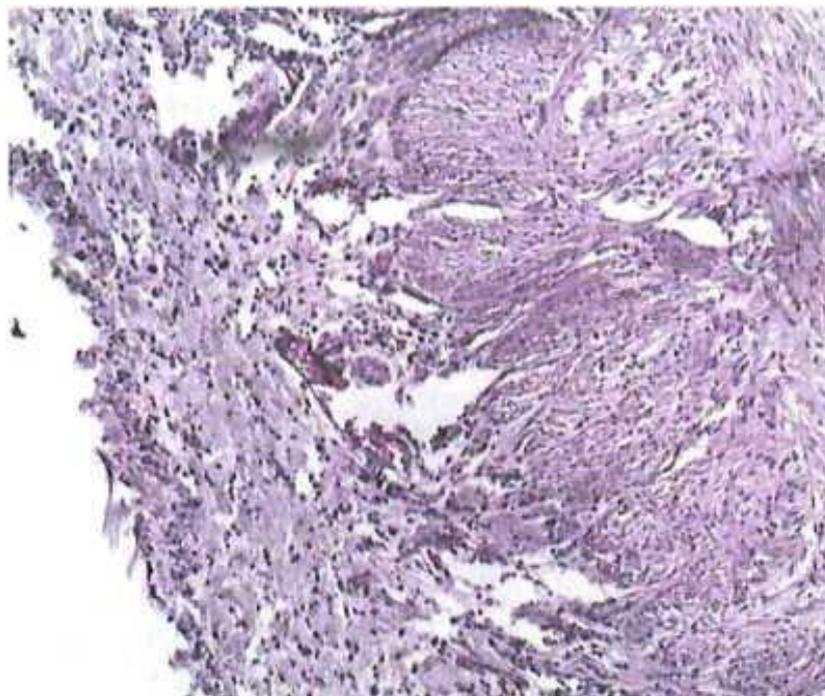
Микроскопия язвенного колита: реновация собственной пластинки слизистого слоя молодой грануляционной ткани (новообразованные сосуды, полиморфно-клеточная воспалительная инфильтрация)



Микроскопия язвенного колита: уцелевшие железистые крипты в крае язвенного дефекта, средняя пролиферативная активность эпителия желез, интенсивная полинуклеарная воспалительная инфильтрация стромы собственной пластинки слизистого слоя, проникающая в подлежащую мышечную пластинку



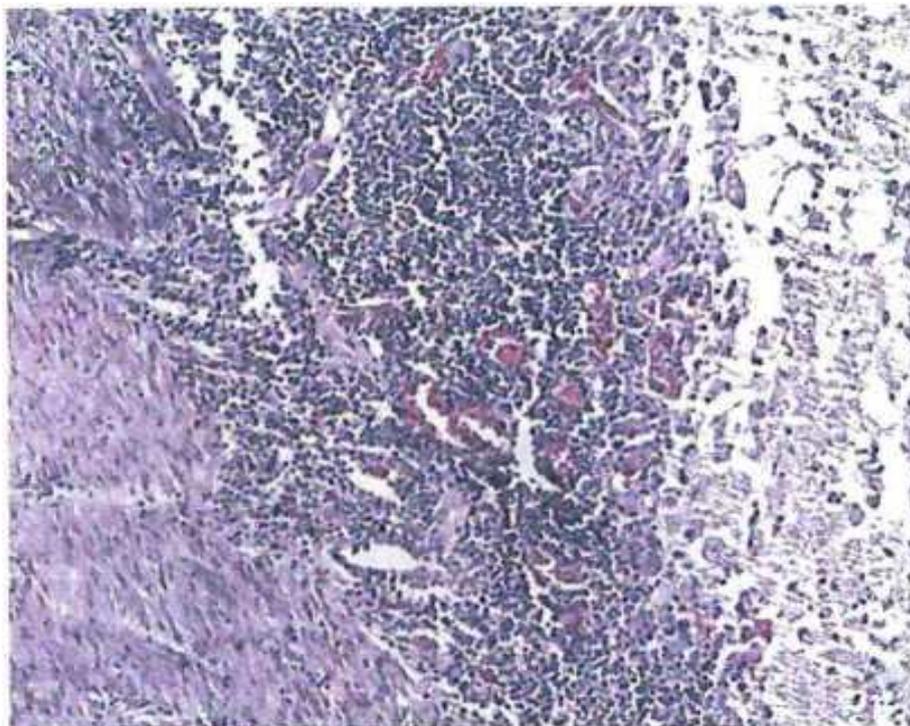
Микроскопия язвенного колита: грануляционная ткань в дне язвенного дефекта



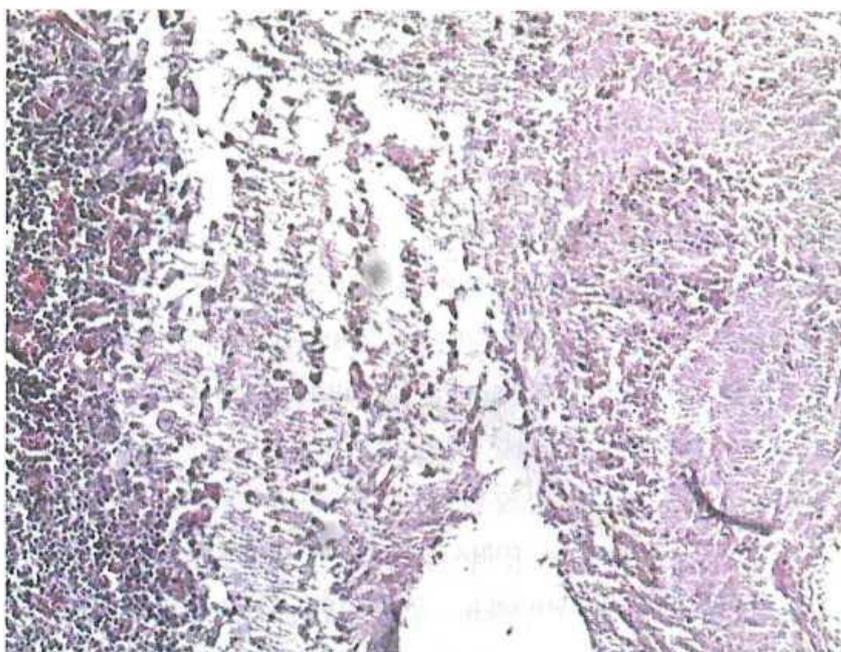
Микроскопия язвенного колита: фиброзированный наружный мышечный слой с достаточно выраженной мононуклеарной инфильтрацией наружной трети стенки кишки,. Утолщенная серозная оболочка с признаками полнокровия, отека с полиморфноклеточным воспалительным инфильтратом, нитями фибрина



Микроскопия язвенного колита: фиброз, диффузная воспалительная инфильтрация стенки кишки (мышечный слой)



Микроскопия язвенного колита: слизистая дна язвы - грануляционная ткань (сосуды, воспалительный инфильтрат)



Микроскопия язвенного колита: множество лимфоидных фолликулов и макрофагов, тканевой детрит на поверхности язвы (со стороны слизистой)

Опросники, использованные при обследовании пациентов

Приложение 13

1. **Опросник SF-36** (англ. The Short Form-36) — это неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента, широко используемый при проведении исследований качества жизни. Опросник отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияют состояние здоровья. Применяется для оценки качества жизни при любых заболеваниях, оценивает качество жизни больных комплексно (социальные и психологические нарушения).

Состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. Из них формируют два параметра: психологический и физический компоненты здоровья.

Результаты представляются в виде 8 шкал

- физическое функционирование (Physical Functioning — PF);
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP);
- интенсивность боли (Bodily pain — BP);
- общее состояние здоровья (General Health — GH);
- жизненная активность (Vitality — VT);
- социальное функционирование (Social Functioning — SF);
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE);
- психическое здоровье (Mental Health — MH).

Шкалы группируются в два показателя:

- РН («физический компонент здоровья») и МН («психологический компонент здоровья»): физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность боли; общее состояние здоровья.
- Психологический компонент здоровья (Mental Health — МН): психическое здоровье; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; социальное функционирование; жизненная активность.

Приложение 14

IBDQ-32 (the inflammatory bowel disease questionnaire) — международный опросник по определению качества жизни пациентов с ВЗК. Разработан совместно School of Nursing, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University (Hamilton, Ontario, Canada) и Department of Medicine, University of Alberta (Edmonton, Canada) канадскими гастроэнтерологами Irvine EJ, Fedorak RN, Love JR и др.

Опросник, состоит из 32 вопросов, включает 4 раздела: кишечные (10 вопросов), системные (5), социальные (5) и эмоционально-психические проявления заболевания (12). Диапазон баллов, используемый при ответе на каждый вопрос от 1 до 7.

Разделы опросника:

- кишечные факторы (КФ),
- системные факторы (СФ),
- социальные факторы (СФ)
- эмоциональные факторы (ЭФ).

Максимальное значение для кишечных симптомов составляет 70 баллов, системных и социальных проявлений – 35, эмоционального статуса – 84 балла.

Минимальное итоговое значение — 32 балла, максимальное — 224. Наивысшему результату соответствуют лучшие показатели параметров качества жизни.

Опросник Басса – Дарки оценки уровня агрессивности и враждебности в межличностном взаимодействии дома, в процессе обучения или работы.

- Под агрессивностью понимается свойство личности, характеризующееся наличием деструктивных тенденций, в основном в области субъектно-объектных отношений.
- Враждебность понимается как реакция, развивающая негативные чувства и негативные оценки людей и событий.
- Физическая агрессия – использование физической силы против другого лица. Косвенная – агрессия, окольным путем направленная на другое лицо или ни на кого не направленная.
- Раздражение – готовность к проявлению негативных чувств при малейшем возбуждении (вспыльчивость, грубость).
- Негативизм – оппозиционная манера в поведении от пассивного сопротивления до активной борьбы против установившихся обычаев и законов.
- Обида – зависть и ненависть к окружающим за действительные и вымышленные действия.
- Подозрительность – в диапазоне от недоверия и осторожности по отношению к людям до убеждения в том, что другие люди планируют и приносят вред.
- Вербальная агрессия – выражение негативных чувств как через форму (крик, визг), так и через содержание словесных ответов (проклятия, угрозы).
- Чувство вины – выражает возможное убеждение субъекта в том, что он является плохим человеком, что поступает зло, а также ощущаемые им угрызения совести.

Сумма баллов, набранных респондентом по каждой шкале, умноженная на числовой коэффициент позволяет получить показатели по каждой шкале.

Уровень тревожности оценивали по шкале Спилберга-Ханина, стрессоустойчивость и уровень агрессии дает возможность оценить личностную и ситуативную тревожность.

Он содержит 40 вопросов-суждений, 20 из которых предназначены для оценки уровня реактивной тревожности и 20 - для оценки личностной тревожности

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) предназначена для измерения интенсивности боли. Она представляет собой непрерывную шкалу в виде горизонтальной или вертикальной линии длиной 10 см (100 мм) и расположенными на ней двумя крайними точками: «отсутствие боли» и «сильнейшая боль, какую можно только представить».

Методика: пациенту предлагают разместить линию, пересекающую визуально-аналоговую шкалу в той точке, которая соответствует его интенсивности боли в мм между его ощущениями от «отсутствие боли» и до «сильнейшая боль, в диапазоне от 0 до 100. Более высокий балл указывает на большую интенсивность боли.

Шкала Холмса и Раге - зависимость заболеваний (в том числе инфекционных болезней и травм) от различных стрессогенных жизненных событий. В шкале каждому важному жизненному событию соответствует определенное число баллов в зависимости от степени его стрессогенности. Итоговый балл по шкале определяет актуальный уровень стресса для индивида. Данный балл сопоставляется с известными уровнями переживания стресса:

Меньше 150 - Достаточно большая сопротивляемость стрессу

150-199 - Высокая сопротивляемость

200-299 - Пороговая сопротивляемость

300 и более - Низкая (ранимость).