

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Койнова Ирина Александровна

РОЛЬ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И ГЕНЕТИЧЕСКОГО  
ПОЛИМОРФИЗМА TNF- $\alpha$  В КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Белобородова Е.В.

Томск 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ .....	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВЗК НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	13
1.1 Клинико-эпидемиологические особенности взк на современном этапе .....	13
1.1.1 Эпидемиология ВЗК .....	14
1.1.2 Роль внешне- и внутрисредовых факторов в формировании и поддержании хронического воспаления при ВЗК .....	16
1.1.3 Особенности клинического течения язвенного колита на современном этапе.....	18
1.1.4 Особенности клинического течения болезни Крона на современном этапе .....	22
1.2 Значение факторов психоэмоционального статуса пациента в развитии и поддержании аутоиммунного кишечного воспаления при ВЗК .....	25
1.3 Патогенетические аспекты развития и течения взк: роль системы цитокинов и генетического полиморфизма <i>TNF-α</i> .....	29
1.3.1 Патогенетический каскад развития и прогрессирования хронического воспаления кишечной стенки .....	30
1.3.2 Современное представление о значении генетических факторов в развитии и прогрессировании ВЗК .....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	35
2.1. Характеристика обследованных групп пациентов .....	35
2.2 Методы исследования.....	36
2.2.1 Методы исследования клинического течения ВЗК.....	36
2.2.2 Лабораторные методы обследования.....	41
2.2.3 Методы исследования психоэмоционального статуса .....	43
2.2.4 Методы исследования иммуногенетических параметров системы <i>TNF-α</i> .....	46

2.3 Статистические методы исследования .....	48
2.4 Дизайн исследования .....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	51
3.1 Исследование клинического течения ВЗК .....	51
3.1.1 Исследование клинических вариантов течения язвенного колита и болезни Крона .....	51
3.1.2 Исследование модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития и неблагоприятного течения ВЗК .....	60
3.1.3 Характеристика лабораторных показателей у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона .....	63
3.1.4 Исследование параметров системы TNF- $\alpha$ у пациентов с ВЗК .....	67
3.2 Исследование психоэмоционального статуса пациентов с ВЗК.....	71
3.2.1 Анализ личностных особенностей пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона при помощи опросника СМОЛ.....	71
3.2.2 Варианты невротических расстройств у пациентов с ВЗК .....	77
3.2.3 Показатели уровня депрессии у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона.....	80
3.2.4 Оценка уровня тревоги при ВЗК .....	83
3.3 Оценка риска тяжелого течения ВЗК.....	88
3.3.1 Модель оценки риска тяжелого течения болезни Крона.....	88
3.3.2 Модель оценки риска тяжелого течения язвенного колита .....	92
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	95
ВЫВОДЫ .....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК .....	108

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

SNP – single nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм

АКТГ – адренокортикотропный гормон

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ (IL) – интерлейкин

КЖ – качество жизни

ЛТ – личностная тревожность

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РГА – российская гастроэнтерологическая ассоциация

РТ – реактивная тревожность

СМОЛ – сокращенный многофакторный опросник для исследования личности

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРК – синдром раздраженного кишечника

УД – уровень депрессии

ФК – фекальный кальпротектин

ФНО- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) – фактор некроза опухоли-альфа

ЯК – язвенный колит

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность работы

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), по тяжести течения, частоте госпитализаций, уровню инвалидизации занимают одну из ведущих позиций среди заболеваний органов пищеварения [11, 73]. Распространенность ВЗК в мире продолжает неуклонно расти [10, 13, 17, 44, 73]. За более чем столетнюю историю изучения ВЗК по-прежнему остается невыясненным механизм развития и прогрессирования данных болезней, изучены лишь отдельные звенья патогенеза ЯК и БК.

ВЗК характеризуются рецидивирующим и вариабельным течением, с различной клинической картиной в дебюте болезни [44]. Зачастую клинические проявления не соответствуют морфологической активности процесса [33, 39]. Клиническое течение ЯК и БК сходно, особенно при тотальной и атипичной формах колита, что затрудняет дифференциальную диагностику этих двух нозологических форм.

ВЗК сегодня определены как болезни с многофакторным механизмом развития, которые формируются у генетически предрасположенных лиц с дефектами врожденного и приобретенного иммунитета за счет нарушения распознавания сигнальных маркеров кишечной микробиоты и гиперактивации провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) [25, 26, 56, 120, 142]. Значение генетической предрасположенности в развитии ВЗК несомненно [8, 12, 52, 72, 94, 114, 119-121, 140, 144], около 5–20% пациентов с ВЗК имеют, по крайней мере, одного близкого родственника с аналогичным заболеванием [159]. Малая величина конкордантности по ЯК у монозиготных близнецов (6-14%), по сравнению с таковой при БК (44-50%), является основой для гипотезы, что патогенез ЯК и БК различен [107, 120, 121]. На сегодняшний день существует неудовлетворенная клиническая потребность в стратегиях лечения ВЗК. Применяются базисные патогенетические лекарственные средства с антицитокиновым механизмом действия, однако около 30% пациентов

с ВЗК имеют первичную или вторичную неэффективность лечения данными препаратами [62, 69, 116, 156, 189].

Вероятность возникновения, характер дебюта, тяжесть и прогноз ВЗК в целом обусловлены полиморфизмом многих генов, эффекты которых реализуются при наличии соответствующих неблагоприятных средовых факторов. Хроническое рецидивирующее воспаление, лежащее в основе ВЗК, характеризуется повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, среди которых ключевым выступает TNF- $\alpha$  [146, 185, 195]. Результаты проведенных исследований по поиску ассоциаций полиморфизмов генов-регуляторов воспаления с развитием ВЗК в различных популяциях носят противоречивый характер, и не позволяют однозначно судить о значимости полученных результатов. Выявлены некоторые особенности цитокинового профиля при БК и ЯК, но до сих пор не установлена их взаимосвязь с факторами среды и психическим статусом пациентов [22, 61, 75]. Изучение уровня сывороточной концентрации TNF- $\alpha$  и его генетических полиморфизмов позволит выявить отдельные категории лиц с высоким риском развития ЯК и БК до появления симптомов болезни, прогнозировать характер течения заболевания, необходимость раннего назначения биологической терапии.

В качестве причин развития, прогрессирования и утяжеления течения ВЗК исследователями обсуждаются различные факторы: курение, дефицит витамина D, инсоляция, нервный стресс, психоэмоциональные особенности пациента, характер питания и др. [9, 18, 32, 50, 51, 58, 98, 151, 157, 176]. Актуальность данной проблемы проявилась возникновением целой области (раздела) медицины – эпигенетики. На сегодняшний день роль средовых факторов остается до конца не выясненной.

Высокий уровень заболеваемости в индустриально развитых странах, увеличение темпов роста заболеваемости в развивающихся странах возвращают ученых к исследованию роли стресса и психоэмоционального статуса пациента в этиопатогенезе ВЗК, а также к выяснению значения этих факторов в качестве предикторов тяжелого течения болезни и частых обострений [41, 98, 134]. При этом как БК, так и ЯК в значительной степени влияют на повседневную жизнь и

психологическое благополучие пациентов, и могут приводить к серьезным психическим расстройствам [95, 96, 154]. Исследования в различных регионах показывают, что распространенность тревоги и депрессии в 2-3 раза выше у пациентов с ВЗК по сравнению с популяцией, особенно среди лиц с высокой активностью заболевания [63, 106, 112, 118]. Хроническое воспаление является важнейшим фактором риска депрессивных эпизодов [111]. При этом подчеркивается роль провоспалительных цитокинов в развитии депрессивных состояний за счет увеличения активности гипоталамо-гипофизарно-адреналового пути, изменения метаболизма серотонина и нейровегетативной патологии [63, 106, 152]. Вышеизложенные данные приводят к предположению о наличии взаимосвязи между тревогой, депрессией и симптомами кишечного воспаления. Исследователи пытались установить подобные связи [59, 74, 97, 160], но окончательно не установлено значение психоэмоционального статуса больного в развитии и прогрессировании ЯК и БК. Концептуальная модель, которая учитывала бы особенности психики пациента и кишечные проявления во взаимосвязи с генетическим полиморфизмом необходима в разработке средств для рациональной терапии больных с ВЗК.

Таким образом, необходимо продолжать изучение особенностей клинических и патогенетических аспектов течения ВЗК с целью выхода на факторы риска тяжелого течения болезни с последующим пересмотром подходов к ведению пациентов и подбором эффективной терапии.

### **Цель исследования**

Установить особенности течения язвенного колита и болезни Крона на основании комплексного исследования клинико-лабораторных, средовых показателей, психоэмоционального статуса пациента во взаимосвязи с полиморфизмом гена *TNF- $\alpha$*  (G-308A).

### **Задачи исследования**

1. Изучить в сравнительном аспекте особенности клинического течения язвенного колита и болезни Крона на современном этапе.

2. Определить ассоциации средовых и иммуногенетических показателей системы  $TNF-\alpha$  с особенностями клинического течения ВЗК.
3. Оценить психоэмоциональный статус пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом и комплексно проанализировать его влияние на тяжесть течения данных болезней.
4. Выявить ассоциации генетического полиморфизма  $TNF-\alpha$  (G-308A), сывороточной концентрации  $TNF-\alpha$  с психоэмоциональным статусом пациентов и тяжестью течения язвенного колита и болезни Крона.

### **Научная новизна**

Впервые в рамках комплексного подхода в сравнительном аспекте представлены взаимосвязи клинического течения ЯК и БК с внешнесредовыми факторами, психоэмоциональным статусом пациента и показателями системы  $TNF-\alpha$ . Показано преобладание среднетяжелых атак как ЯК, так и БК, и высокая доля тяжелого течения ВЗК – у каждого третьего пациента. Выявлена высокая доля раннего дебюта БК (в возрасте до 16 лет) у каждого пятого пациента, которая напрямую ассоциирована с тяжелым течением заболевания.

Показана значимость стрессового фактора в развитии субъективных клинических симптомов обострения для большинства пациентов с ЯК, из которых 2/3 являются активными курильщиками, для них характерна большая распространенность кишечного воспаления. Дефицит витамина D сопряжен с более тяжелым течением ВЗК и выявлен в Томской области у 65% пациентов с БК и 45% с ЯК.

Показана взаимосвязь полиморфизма гена  $TNF-\alpha$  (G-308A) с развитием и тяжестью течения БК и ЯК. Наличие аллеля «А» гена  $TNF-\alpha$  (G-308A) взаимосвязано с формированием тяжелого течения ЯК. В условиях БК полиморфизм гена  $TNF-\alpha$  (G-308A) не ассоциирован с тяжестью течения заболевания, однако у данной группы больных продемонстрировано преобладание частоты аллеля «А» гена  $TNF-\alpha$  (G-308A) по сравнению с популяцией, что может свидетельствовать о роли данного полиморфизма в развитии БК. У всех лиц с дебютом БК в возрасте до 16 лет был выявлен аллель «А» гена  $TNF-\alpha$  (G-308A).



Установлено, что концентрация TNF- $\alpha$  в сыворотки крови напрямую ассоциирована с тяжестью атаки заболевания.

Впервые представлена комплексная сравнительная оценка психоэмоционального статуса пациентов с БК и ЯК в зависимости от особенностей течения болезни. Показано формирование дисгармонии черт личности для трети пациентов с БК и ЯК. Установлено, что пациенты с ВЗК имеют более высокий уровень и частоту ипохондрии, депрессии и тревоги, по сравнению с общей популяцией. Показана взаимосвязь тяжести и продолжительности течения БК с развитием невротических расстройств, депрессии и тревоги. При ЯК, напротив, подобных взаимосвязей не обнаружено. Выявлено, что при ЯК уже в дебюте заболевания пациенты имеют выраженные расстройства психоэмоционального статуса. Установлена высокая степень личностной тревожности как при ЯК, так и при БК, что отражает общий повышенный фон восприимчивости к стрессам.

Разработана вероятностная модель тяжелого течения БК и ЯК с использованием показателей психоэмоционального статуса, иммуногенетических параметров системы TNF- $\alpha$ , факторов внешней среды.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о существовании взаимосвязи клинического течения ВЗК с внешнесредовыми факторами, психоэмоциональным статусом пациента и иммуногенетическими показателями системы TNF- $\alpha$ , что делает целесообразным использование комплексного подхода при анализе характера течения болезни, с целью назначения эффективной тактики лечения. В клинической практике врача необходимо учитывать, что БК и ЯК на современном этапе в трети случаев характеризуется тяжелым течением и имеет место высокая доля пациентов с дебютом БК до 16-летнего возраста, отличающимся неуклонным прогрессированием заболевания. У каждого десятого пациента с ВЗК обострение связано с нарушением приверженности к терапии, формированием гормональной зависимости.

Показана необходимость выявлять модифицируемые факторы внешней и внутренней среды у пациентов с ЯК и БК: стресс, курение, дефицит витамина D,

доказано ассоциированные с тяжестью течения заболевания. Выявленная высокая распространенность дефицита витамина D при ВЗК и значимость этого снижения в тяжести течения болезни, требует изучения влияния компенсации гиповитаминоза D при БК и ЯК.

Показана необходимость определения сывороточной концентрации TNF- $\alpha$  и полиморфизма гена *TNF- $\alpha$*  (G-308A) для определения характера и тяжести течения БК и ЯК. У лиц с ЯК при выявлении аллели «А» полиморфизма гена *TNF- $\alpha$*  (G-308A) следует ожидать тяжелое течение заболевания, что требует более частого наблюдения и контроля за пациентом. Разработанные положения позволяют повысить эффективность диагностического процесса у пациентов с ВЗК.

Показаны сходства и различия психоэмоционального статуса пациентов с БК и ЯК в зависимости от особенностей течения болезни: повышение уровня ипохондрии, тревоги и депрессии уже в дебюте ЯК, а при БК по мере прогрессирования заболевания, что следует учитывать при ведении данной группы больных. При БК и ЯК уровень личностной тревожности определяет общий повышенный фон восприимчивости к стрессам. Установленное значение стрессового фактора и изменений психоэмоционального статуса в течении ВЗК требует междисциплинарного ведения данной группы больных с разработкой методов психокоррекции при ремиссии и обострении заболевания.

Математические модели с комплексным анализом генетических, внешнесредовых и психоэмоциональных характеристик больных с ВЗК могут рекомендоваться к применению в практическом здравоохранении для выявления категории пациентов с тяжелым течением болезни.

### **Методология и методы исследования**

Дизайн исследования: наблюдательное, поперечное (одномоментное).

В исследовании было сформировано 2 группы: исследуемая группа БК, состоящая из 63 пациентов с болезнью Крона, и исследуемая группа ЯК, состоящая из 61 пациента с выставленным диагнозом язвенный колит, вместе эти группы составили группу ВЗК. В группу контроля были включены 40 здоровых добровольцев. На каждого пациента заполнялась индивидуальная карта пациента с

ВЗК, разработанная Российской группой по изучению ВЗК, с уточнением анамнестических сведений и средовых факторов, затем применялся комплекс психометрических и лабораторных исследований.

Определены различия показателей между указанными группами и взаимосвязи между особенностями клинического течения заболевания, антропометрическими и социо-демографическими данными пациентов, характеристиками психоэмоционального статуса и иммуногенетическими параметрами системы TNF- $\alpha$ .

Анализ полученных данных выполнен при помощи пакета статистических программ SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, США).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Клиническое течение БК и ЯК взаимосвязано с внешнесредовыми и генетическими факторами пациента. Ключевыми факторами внешней среды, утяжеляющими течение ВЗК выступают курение, стресс, городская среда и гиповитаминоз D. Носительство мутации гена *TNF- $\alpha$*  (G-308A) ассоциировано с развитием и тяжестью течения ВЗК.

2. Психоэмоциональный статус пациентов с ВЗК взаимосвязан с развитием и тяжестью течения заболевания. При БК и ЯК имеют место отличительные особенности психоэмоционального статуса, что необходимо учитывать в клинической практике.

### **Апробация результатов исследования**

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на заседании кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины на лечебном факультете СибГМУ, 2018-2020 г.; на ученом совете лечебного факультета СибГМУ 2017-2018 г; на научно-практической конференции «Нейрогуморальные механизмы регуляции висцеральных функций в норме и при патологии» 23 мая 2017 г. Томск; 26-ой Российской научно-практической конференции «Достижения современной гастроэнтерологии» г. Томск 20 сентября 2018 г.

По материалам диссертации опубликованы 7 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендуемых высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные положения и результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины лечебного факультета СибГМУ. Результаты работы внедрены в практику терапевтического отделения ОГАУЗ ТОКБ.

### **Личное участие**

Диссертантом выполнен весь объем клинических наблюдений и специальных методов исследования. Автором определены цель и задачи, выбраны методики исследования, спланировано проведение исследования по всем разделам диссертации, проведен обзор научной литературы по изучаемой проблеме. Сформулированы выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту. Самостоятельно проведен анализ и статистическая обработка полученных данных.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 25 таблиц, иллюстрирована 14 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает в себя 207 источников, из них 52 отечественных и 155 зарубежных.

## ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВЗК НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (Обзор литературы)

### 1.1 КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЗК НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Воспалительные заболевания кишечника характеризуются хроническим неспецифическим иммунным воспалением стенки кишечника различной глубины и протяженности. При язвенном колите воспалительный процесс ограничивается толстой кишкой с вовлечением слизистой оболочки и подслизистого слоя. При болезни Крона ЖКТ может поражаться на всем протяжении – от ротовой полости до ануса, при этом воспаление распространяется на всю толщину стенки кишечника.

Первое описание «регионарного илеита» принадлежит американскому гастроэнтерологу Баррилу Бернарду Крону, который в 1932 году с Леоном Гинзбургом и Гордоном Д. Оппенгеймером опубликовал описание 18 случаев болезни Крона [88]. Авторы в своем описании охарактеризовали болезнь Крона так: «...пациент, как правило, молодой человек с острой болью в правой подвздошной области, субфебрильной температурой и умеренно выраженной диареей», т.е. они наблюдали картину аппендицитоподобного варианта терминального илеита.

Первое описание язвенного колита опубликовал S.Wilks в 1859 году и к 1875 году совместно с W.Мохон представил его морфологическую характеристику. В разное время в качестве синонимов язвенного колита фигурировали термины «криптогенный, или идиопатический, язвенно-геморрагический колит», «слизисто-геморрагический язвенный ректоколит» и чаще всего – «неспецифический язвенный колит», которые ныне считаются устаревшими.

Со временем представления о развитии и прогрессировании ВЗК становились более детальными, ученые продолжали активно изучать эти нозологические группы, однако на сегодняшний день этиологические факторы по-прежнему не определены ни для язвенного колита, ни для болезни Крона.

### 1.1.1 Эпидемиология ВЗК

Воспалительные заболевания кишечника – патология индустриальных стран, поражающая в основном городское население. Долговременные эпидемиологические, проводимые в ряде стран (Швеция, Норвегия, Дания, Англия, США, Китай), включающие в себя анализ динамики ранее установленных факторов, влияющих на течение болезни, отражают эволюцию ВЗК [89, 101, 147-149]. В 2012 году был опубликован обзор, где было проанализировано более 150 исследований европейской популяции с ВЗК (1930-2008 гг.), более 50 исследований, проведенных на Ближнем Востоке и в Азии (1950-2008 гг.), и данные 27 исследований в Северной Америке (1920-2004 гг.), где показано увеличение уровня заболеваемости и распространенности ВЗК: на 75% БК и 60% ЯК [134]. В последнее десятилетие отмечается отчетливый рост заболеваемости в большинстве развитых стран [13, 134, 158]. Согласно зарубежным данным, заболеваемость язвенным колитом составляет 0,6-24,3 на 100 тысяч человек, болезнью Крона – 0,3-20,2 на 100 тысяч человек, распространенность ЯК в ряде стран достигает уровня 505 на 100 тысяч человек и 322 на 100 тысяч человек при БК [102]. Наибольший уровень распространенности ВЗК характерен для скандинавских стран, Северной Америки, Канады и Европы.

В развитых странах, где сначала появился язвенный колит, а затем последовало появление болезни Крона, за последние 20 лет БК в целом обогнала ЯК по показателям заболеваемости. В развивающихся странах, в которых заболеваемость воспалительными заболеваниями кишечника продолжают учащаться, ЯК, как правило, встречается чаще, чем БК. В Индии, например, имеются сообщения о соотношении ЯК/БК 8:1 (ранее 10:1). Одним из примеров роста числа случаев БК является Гонконг, где по данным от 2015 года отношение ЯК/БК сократилась с 8:1 до 1:1 [186].

Несмотря на то, что данные о заболеваемости в развивающихся странах невелики, заболеваемость и распространенность ВЗК увеличивается с течением времени и в различных регионах по всему миру, что указывает на глобальный масштаб заболевания. В недавнем сравнительном исследовании населения Азии,

заболеваемость ВЗК варьировала в пределах от 0,54 на 100 тысяч до 3,44 на 100 000 населения [133].

Данные о распространенности и заболеваемости ВЗК в России немногочисленны [44]. Эпидемиологическое исследование, проведенное в европейской части России, показало, что распространенность ВЗК составляет 58 случаев на 100 тысяч населения: 20,4 на 100 тысяч населения для ЯК и 3,7 на 100 тысяч населения для БК [10], таким образом выявлено соотношение ЯК к БК около 5,5:1. Исследование проведенное в республике Татарстан показало распространённость ВЗК 40 на 100 тысяч населения, соотношение ЯК к БК как 1,2:1 [4]. В недавнем исследовании в Новосибирской области распространенность ВЗК составила 49 случаев на 100 тысяч населения [17]. По данным ряда исследователей средний уровень заболеваемости ВЗК в РФ составляет от 4 до 20 новых случаев в год [10, 13].

Язвенный колит и болезнь Крона дебютируют преимущественно в молодом возрасте (20-40 лет), но также могут манифестировать в других возрастных группах [44, 134]. Некоторые исследователи отмечают, что БК чаще поражает женщин, чем мужчин [57], и может развиваться в любой момент с раннего детства [135], но медианный возраст начала – 30 лет [110]. Дебют болезни приходится на два пика – в основном между 20 и 30 годами, и около 50 лет [44, 110]. В отличие от БК, ЯК в равной степени страдают мужчины и женщины [44, 57, 199]. ЯК может развиваться с младенческого возраста [57], но обычно он представлен у подростков и в возрасте до 30 лет [110]. Существует еще один, менее выраженный пик между 50 и 70 годами [198].

Для России характерна высокая доля тяжелого течения ВЗК с развитием летальных осложнений, что в том числе связано с трудностями диагностики ЯК и БК, частым выявлением болезни на этапе формирования осложнений и труднодоступностью биологической терапии. Диагноз ЯК в течение первого года болезни устанавливают лишь в четверти случаев, у большинства пациентов на протяжении нескольких лет от появления первых симптомов болезни не удается поставить диагноз. Ряд авторов подчеркивает, что у пациентов с БК при

установлении диагноза спустя 3 года после дебюта болезни в 100% случаев развиваются осложнения заболевания. В случае поздней диагностики ЯК осложнения диагностируются в 29% [112]. Подобная динамика распространенности и заболеваемости ВЗК ставит ключевой проблемой поиска триггеров развития ЯК и БК в различных регионах мира, с целью улучшения диагностических и лечебных мероприятий при ведении данной группы больных.

### **1.1.2 Роль внешне- и внутрисредовых факторов в формировании и поддержании хронического воспаления при ВЗК**

В качестве причин развития и прогрессирования ВЗК рассматривается множество факторов: курение, дефицит витамина D, инсоляция, нервный стресс, психоэмоциональные особенности пациента, характер питания, некоторые кишечные инфекции и др. [9, 18, 32, 50, 51, 58, 98, 151, 157, 176]. При этом только курение доказало влияние на течение болезни Крона и язвенного колита, и пациентам рекомендовано воздерживаться от воздействия сигаретного дыма при БК.

#### **1. Уровень витамина D**

В настоящий момент все больше доказательств того, что витамин D играет важную роль регулятора врожденной и адаптивной иммунной системы [76, 130, 204]. Как отмечают исследователи, роль витамина D многообразна и включает участие в обмене кальция и фосфора, а также влияние на рост клеток, проводимость нервно-мышечных волокон, стимулирование иммунитета и воспаления. [24]. Многими исследователями подчеркивается роль витамина D в поддержании хронического кишечного воспаления при ВЗК. Распространенность дефицита витамина D у пациентов с ВЗК выше чем в популяции [102, 108, 203], однако до сих пор неясно, оказывает ли компенсация гиповитаминоза D положительное влияние на течение заболевания. В ретроспективном исследовании у пациентов с БК была обнаружена обратная ассоциация между уровнями витамина D и инфильтрацией кишечника [64]. В другой работе подчеркнуто, что нормализация витамина D привела к снижению уровня С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с ЯК [55]. В нескольких других интервенционных исследованиях добавление к



терапии витамина D, оказало положительные эффекты на клиническую активность ВЗК [83, 85, 194]. Ввиду этого выявление недостаточности витамина D при ВЗК необходимо в клинической практике для оценки вклада гиповитаминоза в тяжесть течения болезни и решения вопроса о назначении оптимальной терапии.

2. Наследственные факторы и сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями.

Изначальная поддержка роли генетических факторов в патогенезе ВЗК была получена из исследований случаев заболеваемости ЯК и БК у двух и более членов семьи [56]. В случае, когда оба родителя имели ВЗК, риск развития ЯК или БК до 30 лет расценивается как один из трех [120].

Крупное популяционное исследование, включающее 52% населения Израиля, показало, что при ВЗК распространенность иных аутоиммунных заболеваний, таких как инсулинозависимый сахарный диабет, псориаз, синдром Шегрена, целиакия, системная красная волчанка, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), в два раза превосходила популяционный уровень и составила 11,1% [190].

3. Курение

Курение увеличивает риск развития БК через неизвестные на сегодняшний момент механизмы [179], при этом активные курильщики менее склонны к развитию ЯК по сравнению с людьми, которые никогда не были курильщиками или бросили курить [11]. Точные патогенетические механизмы, с помощью которых курение влияет на развитие ВЗК, в настоящий момент не известны. Исследователи рассматривали влияние курения на течение ВЗК через гипотезу о стимулировании иммунного ответа с изменением концентрации в сыворотке крови уровня цитокинов. Также исследовали влияние курения на характеристики кишечной слизи, состояние сосудов и кишечной проницаемости, свертывающей системы крови при ВЗК, и многие другие факторы, однако, роль этих механизмов так и не была подтверждена [71, 100, 131].

4. Питание

Другими факторами окружающей среды, которые могут быть связаны с клиническими проявлениями или риском обострения ВЗК, а также с увеличением заболеваемости, являются диетические и пищевые добавки. Механизм взаимодействия между диетическими веществами и кишечным иммунитетом представляется сложным и активно изучается в настоящее время. Продукты питания непосредственно регулируют иммуномодулирующую функцию кишечных иммунных клеток и формируют состав кишечной микробиоты [187]. Взаимосвязи между диетическими питательными веществами, иммунитетом человека и кишечной микробиотой нарушаются при ВЗК. Генетическая предрасположенность и микробиота кишечника могут влиять на усвоение и влияние питательных веществ. Кроме того, метаболизм питательных веществ в организме человека и кишечной микробиоте может изменяться при кишечном воспалении, что приводит к увеличению или уменьшению потребности в определенных питательных веществах, необходимых для поддержания иммунного и микробного гомеостаза [108].

## 5. Экологические факторы

Распространенность БК оказывается более высокой в городских районах, чем в сельской местности, а также выше в более высоких социально-экономических классах, соотношение заболеваемости городская местность/сельская местность – колеблется в интервале от 6:1 до 2:1 в зависимости от страны [9, 44, 67]. Если люди мигрируют в развитые страны до подросткового возраста, т.е., изначально принадлежат к населению с низким уровнем заболеваемости, то они показывают более высокую заболеваемость ВЗК после миграции. Это особенно характерно для первого поколения этих семей, рожденных в стране с высоким уровнем заболеваемости [206].

### **1.1.3 Особенности клинического течения язвенного колита на современном этапе**

Язвенный колит характеризуется диффузным воспалением слизистой оболочки толстого кишечника. Он классифицируется согласно максимальной степени воспаления, наблюдаемой при колоноскопии, т.к. это наиболее важный

предиктор развития осложнений, включая токсический мегаколон и малигнизацию. Для язвенного колита характерен сплошной характер распространения воспалительного процесса, наиболее часто начинающийся с прямой кишки и при прогрессировании вовлекающий все отделы толстого кишечника. На сегодняшний момент ключевым показателем тяжести течения язвенного колита остается характер текущего обострения. Для его оценки в рутинной клинической практике наиболее часто используют критерии Truelove-Witts, так как они более универсальны для оценки общего состояния пациента [25]. Помимо этого, в клинических исследованиях чаще применяется шкала индекса активности Мейо (Mayo, DAI), учитывающая кратность дефекации, наличие крови в кале, общее состояние пациента, эндоскопическую и морфологическую тяжесть воспалительного процесса.

Обострение ЯК может протекать в легкой, среднетяжелой и тяжелой форме. Выделяют сверхтяжелый язвенный колит (крайне тяжелая атака), для которого характерно формирование выраженного диарейного синдрома, с кратностью стула более 10 раз в сутки, синдрома системной воспалительной реакции, в том числе сопровождающийся лихорадкой, прогрессирующей анемией, метаболическими и электролитными расстройствами [125, 174]. В англоязычной литературе описанное состояние описывается как «острый тяжелый язвенный колит» (acute severe ulcerative colitis) [128]. Определение тяжести атаки напрямую определяет подходы к ведению пациента с язвенным колитом.

Легкое течение ЯК преобладает в европейских странах и составляет 30-45% [73], в России же доля таких больных лишь 16% [44], причины, обуславливающие подобное различие вероятно связаны с особенностями диагностики и доступности лечения.

Ключевым симптомом у подавляющего числа пациентов при обострении язвенного колита является диарея с примесью крови в стуле [95]. В зависимости от активности и распространенности процесса кровь может находиться как на поверхности кала (при проктите, что требует проведения дифференциальной диагностики с обострением геморроя), так и непосредственно смешиваться с калом

при вовлечении в процесс вышележащих отделов толстого кишечника. Помимо этого, в кале также зачастую присутствует гной и слизь. В ряде случаев при дефекации могут изолированно выделяться патологические примеси по типу «ректальных плевков», что наиболее типично для проктита.

Могут присутствовать и сопутствующие симптомы: спастические боли в животе умеренного или слабовыраженного характера, усиливающиеся перед дефекацией, чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации, тенезмы.

**Внекишечные проявления ЯК.** У пациентов с ЯК регистрируются различные симптомы, ассоциированные с поражением многих органов и систем в рамках развития внекишечных проявлений, осложнений, вследствие длительного приема лекарственных препаратов для базисной терапии, а также из-за развития других заболеваний внутренних органов, не связанных с ЯК [16, 190]. Согласно данным ряда исследователей более половины пациентов имеют внекишечные проявления ЯК, в том числе до постановки диагноза. Иногда поражения других органов и систем преобладают над кишечными симптомами [104, 109, 190, 191].

У большинства пациентов с ЯК уже в дебюте болезни регистрируются синдромы, ассоциированные с эндотоксемией и избыточной секрецией провоспалительных цитокинов: синдром системной воспалительной реакции, включающий лихорадку, астению, лейкоцитоз, анемический синдром, тромбоцитоз, снижение массы тела. Анемия у пациентов с ЯК носит многофакторный характер, однако в большей степени обусловлена кровопотерей [41].

**Осложнения ЯК.** На сегодняшний день ввиду появления эффективной патогенетической терапии осложненное течение ЯК удается предотвращать у большого числа больных, однако остается определенная доля пациентов, характеризующаяся осложненным течением болезни, в том числе и в дебюте заболевания [77, 138, 188].

Наиболее серьезными кишечными осложнениями язвенного колита являются:

- **Кишечное кровотечение** – кровопотеря более 100 мл в сутки по результатам комплексного клинико-лабораторного обследования, а также при выделении в сутки более 800 мл кала с отчетливо определяемыми примесями крови. Предположить кишечное кровотечение также позволяет прогрессирующее снижение эритроцитов и гемоглобина по данным общего анализа крови при наличии адекватного лечения.

- **Токсический мегаколон (токсическая дилатация толстой кишки)** – расширение толстой кишки более 6 см по данным ультразвукового исследования, или других методов обследования. Косвенно стимулировать формирование токсического мегаколона могут: прием осмотических слабительных во время подготовки к колоноскопии, избыточное использование антидиарейных средств, снижение уровня калия и магния в крови. Среди симптомов, ассоциированных с развитием токсической дилатации толстой кишки наиболее ключевыми выступают урежение стула, на фоне предшествующей диареи, изменение характера болевого абдоминального синдрома или его отсутствие, прогрессирующая интоксикация с появлением лихорадки, гипотонии, тахикардии.

- **Перфорация толстой кишки** – одно из самых жизнеугрожающих осложнений язвенного колита. При появлении перфорации кишечника летальный исход развивается у половины больных. Клинически характеризуется картиной кишечного перитонита с типичной симптоматикой.

- **Колоректальный рак** – у пациентов по мере течения ЯК повышается риск формирования колоректального рака. Ввиду этого у пациентов со стажем болезни более 10 лет рекомендуют проводить колоноскопию с множественной биопсией для дальнейшего морфологического обследования на формирование эпителиальной дисплазии [84]. При стаже ЯК более 20 лет – риск колоректального рака составляет 8%, а при длительности анамнеза более 30 лет возрастает до 18% [99]. Также ряд авторов подчеркивает роль факторов риска формирования

колоректального рака при ЯК: дебют болезни в детстве, наличие тотального колита (при проктите риск рака сопоставим с популяционным) с формированием воспалительного полипоза толстой кишки, частые и тяжелые атаки болезни, формирование ПСХ, отягощенная наследственность по колоректальному раку [168, 175].

#### **1.1.4 Особенности клинического течения болезни Крона на современном этапе**

Для болезни Крона характерно прерывистое трансмуральное воспаление, чередующееся с неизменной слизистой оболочкой, которое может развиваться в любой части пищеварительного тракта. Наиболее характерная локализация воспалительного процесса – терминальный отдел подвздошной кишки, отсюда специфический термин «терминальный илеит» [79, 93].

Для болезни Крона характерны различные варианты клинического течения заболевания, что объясняется сегментарным характером распространения поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), трансмуральным воспалением стенки ЖКТ и многообразием внекишечных симптомов заболевания [81, 82]. Легкое течение БК преобладает в европейских странах и составляет 30-45% [73], в России же доля таких больных лишь 21% [44], причины, обуславливающие подобное различие вероятно связаны с особенностями диагностики и доступности лечения.

Для БК характерны более разнородные симптомы, чем для ЯК, наиболее часто встречаются абдоминальная боль различной локализации и интенсивности, диарея и снижение массы тела [54, 93]. Наиболее распространены системные симптомы недомогания, анорексии и лихорадки. Периаанальные поражения могут быть единственным признаком БК, предшествуя кишечным проявлениям развития болезни.

Существует два варианта типичного течения терминального илеита: аппендицитоподобный и малосимптомный. При первом варианте пациенты наиболее часто подвергаются хирургическому вмешательству, в связи с подозрением на острый аппендицит из-за развития выраженных болей в правой

подвздошной области, сопровождающихся субфебрильной лихорадкой и лейкоцитозом. В результате устанавливается наличие терминального илеита, и после морфологического подтверждения устанавливается диагноз болезни Крона.

Для малосимптомного течения характерны неспецифические признаки болезни: нарастающая общая слабость, отдельные симптомы системного воспалительного ответа (ускорение СОЭ, умеренный лейкоцитоз), хроническая постгеморрагическая анемия. По данным Григорьевой Г.А. (2007 г.) лишь 68,5% больных имеют боли в животе без четкой локализации, и только в 31,5% случаев отмечалось расстройство функции кишечника по типу диареи [15].

При сочетанном терминальном илеите с поражением тощей кишки наиболее часто развиваются признаки мальабсорбции и мальдигестии, болевой синдром, локализованный в околопупочной области и лихорадка.

Изолированное поражение толстой кишки при БК встречается в 10-25% случаев [15]. При таком варианте преобладают болевой синдром и диарея с примесью крови. При тотальном поражении толстого кишечника симптоматика становится неспецифической и как правило требует дифференциальной диагностики с язвенным колитом.

Помимо этого, БК примерно у 10% больных может протекать с поражением верхних отделов ЖКТ [15], при этом симптоматика носит неспецифический и слабовыраженный характер, отсутствует инфицирование *H.pylori* и диагноз устанавливается при наличии классических гранул, подтверждающих природу инфильтрации.

Болезнь Крона может дебютировать с явлений кишечной непроходимости за счет стриктур, фистул (часто перианальных) или абсцессов. По меньшей мере, половина пациентов нуждается в хирургическом лечении в первые 10 лет заболевания из-за сохраняющейся активности болезни, и около 70-80% в течение всей жизни в зависимости от локализации заболевания [161, 166]. Общая смертность немного выше, чем в популяция, и является наибольшей в течение 2 лет после постановки диагноза или у лиц с заболеваниями верхних отделов ЖКТ. Клиническое течение также характеризуется сменой обострений и ремиссий.

**Внекишечные проявления БК.** У пациентов с БК регистрируются различные симптомы, ассоциированные с поражением многих органов и систем в рамках развития внекишечных проявлений, осложнений, вследствие длительного приема лекарственных препаратов для базисной терапии, а также из-за развития других заболеваний внутренних органов, не связанных с БК [11, 16, 190]. Согласно данным ряда исследователей более половины пациентов имеют внекишечные проявления БК, в том числе до постановки диагноза [104, 190, 191].

Внекишечные проявления отрицательно влияют на качество жизни (КЖ) пациентов и некоторые, такие как ПСХ или венозная тромбоэмболия могут представлять опасность для жизни. Вероятность развития внекишечных проявлений увеличивается с продолжительностью течения болезни и у тех пациентов, у которых уже есть хотя бы один подобный симптом [11]. По последним данным подчеркивается, что внекишечные проявления более распространены при БК, чем при ЯК [165, 167], особенно у пациентов с толстокишечной формой болезни Крона; такие проявления как ирит/увеит, чаще встречаются у женщин, тогда как ПСХ и анкилозирующий спондилоартрит более характерны для мужчин [190]. Сакроилеит может встречаться в 20-50% случаев ВЗК, однако прогрессирование воспаления происходит лишь у 1-10% пациентов [57, 135, 191].

### **Осложнения БК**

Течение БК носит прогрессирующий характер, при высокой активности болезни и при отсутствии адекватной терапии у большинства пациентов формируются осложнения.

Кишечные осложнения БК включают:

- наружные и внутренние свищи (межкишечные, ректовагинальные, кишечнопузырные);
- абсцессы (межкишечные, интраабдоминальные), вплоть до формирования инфильтратов брюшной полости;
- формирование кишечных стриктур;
- кишечная непроходимость (тонкокишечная, толстокишечная);
- кишечное кровотечение;



- парапроктиты;
- анальные трещины;

БК имеет тенденцию приводить к большей инвалидности, чем язвенный колит, и лишь 75% пациентов сохраняют работоспособность в течение года после постановки диагноза, в 15% случаев пациенты не могут работать после 5-10 лет заболевания.

Таким образом в настоящее время кишечные и внекишечные симптомы ВЗК не редко оказываются неспецифическим, носят маловыраженный характер, зачастую обострения возникают изолированно в виде внекишечных проявлений, без отчетливой кишечной симптоматики. При этом развитие осложнений и наличие внекишечных проявлений в значительной степени ухудшает КЖ пациентов, являясь ключевым в инвалидизации пациентов и определяя исход заболевания.

## **1.2 ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА В РАЗВИТИИ И ПОДДЕРЖАНИИ АУТОИММУННОГО КИШЕЧНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ВЗК**

По данным П. Пелешука и соавт. частота различного рода расстройств нервной системы при гастроэнтерологических заболеваниях может достигать 73% [36]. К этому имеются предпосылки: моторная функция ЖКТ со сложной системой регуляции легко нарушается в связи с невротическими или неврозоподобными расстройствами, возникшими как следствие прорыва барьера нервно-психической адаптации [1], что в свою очередь создает условия для понижения порога interoцепции моторики и может восприниматься больным как различные дискомфортные или болезненные ощущения.

Роль психологических факторов в течении ВЗК обсуждается уже на протяжении практически ста лет, так впервые в 1930 году гастроэнтерологи и психиатры предположили, что эмоциональные жизненные события могут быть связаны с обострением кишечных симптомов [141]. На деятельность центральной и периферической нервной системы влияет хроническое воспаление, в том числе

кишечное, что потенциально по принципу обратной связи ведет к изменению воспаления в кишечнике.

Миттермайер и соавторы определили депрессию и симптомы тревоги в качестве факторов риска для раннего клинического рецидива и более тяжелого течения ВЗК [132]. И наоборот, в некоторых проспективных исследованиях, агрессивное течение и/или высокая активность заболевания предсказывало развитие депрессии [192].

На сегодняшний день накоплены данные, в которых предполагают наличие взаимосвязи между обострением ВЗК и острым или хроническим стрессом [41, 74, 105], при этом основные тенденции недавних исследований были направлены на выяснения различий психики при ЯК и БК, с акцентом на восприятие стресса индивидом и его эмоциональным ответом на таковой.

Среди лиц с функциональными заболеваниями ЖКТ риск формирования ЯК в 16 раз выше, чем в популяции, при этом по данным исследований у трети пациентов с ЯК выявляют преобладание симпатической нервной системы над парасимпатической. Формирующийся дисбаланс вегетативной нервной системы стимулирует поддержание воспаления в кишечнике [41]. Ряд исследований подчеркивает, что стресс выступает потенциальным фактором риска обострения ЯК у 40% пациентов [50, 105].

Салливен подчеркивал, что не существует какого-либо специфического типа провоцирующей ситуации, «...но в каждом случае пациент оказывался в сложной для него ситуации приспособления, на которую он реагировал напряженностью и тревогой» [42].

Течение ВЗК, клинические симптомы болезни закономерно влияют на качество жизни, психоэмоциональный статус больных, и потенциально усугубляет течение ВЗК [14, 115].

На формирование депрессии, тревоги при ВЗК, снижения качества жизни пациентов, развитие невротических расстройств влияет множество факторов, среди которых ключевыми выступают особенности течения заболевания [91, 124, 150], социо-демографические параметры [123, 164], сопутствующая патология и

особенности психоэмоционального статуса пациента до развития болезни [163, 177].

Таким образом, в то время как роль стресса в возникновении ВЗК до сих пор до конца не установлена, нет никаких сомнений в том, что стресс является важнейшим фактором, усугубляющим течение и симптоматику ВЗК.

### **Возможные эффекторные механизмы психологического стресса на течение болезни**

#### **1. Неспецифические эффекты.**

Некоторые симптомы ВЗК могут быть связаны с изменениями функций ЖКТ, индуцированные стрессом. Между энтеральной нервной системой и ее спинномозговыми и вегетативными ганглиями в центральной нервной системе, существует богато иннервируемое нервное сплетение известное как мозговая ось кишечника. Через эту ось психологический и эмоциональный стресс может прямо или косвенно влиять на двигательные, сенсорные и секреторные функции ЖКТ, а также на пороговые значения для восприятия боли [98].

Эти эффекты опосредованы субстанцией P, вазоактивным интестинальным пептидом [153], несколькими нейропептидами, нейротрансмиттерами, гормонами [162, 166]. Стресс стимулирует секрецию кортикотропин-рилизинг фактора гипоталамусом, активируя систему адренокортикотропный гормон (АКТГ)-кортизол, и напрямую влияет на моторику ЖКТ. Эндогенный кортикотропин опосредует стресс-индуцированное ингибирование моторики верхних отделов ЖКТ и стимуляцию перистальтики ободочной кишки [143, 162]. Таким образом, такие симптомы, как боль в животе и изменения моторики кишечника при ВЗК без существенной активности заболевания, могут быть отнесены, по крайней мере, в некоторых случаях, к результатам действия психологического стресса.

#### **2. Кишечная проницаемость.**

Психологический стресс может также увеличить проницаемость кишечника, вероятно, в результате изменений в холинергической нервной системе [126]. Было показано, что различные типы физического и психологического стресса влияют на

несколько компонентов барьерной функции кишечника [181], за счет повышения кишечной проницаемости и стимуляции секреции ионов, воды, слизи, и даже IgA, все это снижает функцию слизистого барьера и нарушает равновесие кишечной микрофлоры [162, 183]. Исследования этой гипотезы на сегодняшний день осуществляются на животных и в дальнейшем также являются довольно перспективными для уточнения механизмов патогенеза ВЗК.

### 3. Иммунологические механизмы.

Стресс, вероятно, также может оказывать свое воздействие на ВЗК через иммунную систему [154, 166]. Считается, что неадекватно контролируемые реакции слизистой оболочки кишечника приводят к воспалению у пациентов, с генетической предрасположенностью к ВЗК. На сегодняшний момент активно обсуждается, что гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, вегетативная и центральная нервная система могут взаимодействовать непосредственно с иммунной системой.

Цитокины являются ключевыми иммунными звеньями в патогенезе ВЗК [65, 90]. Многие исследователи [54, 143, 184] сообщили, что хронический или острый стресс может изменить профили цитокинов (например, интерлейкин- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), IL-6, IL10, IL-4 и TNF- $\alpha$ ) или гормонов, таких как кортизол, который может внести свой вклад в патофизиологию ВЗК. Тучные клетки могут быть активированы с помощью стресса [154, 193]. Стресс-индуцированная активация тучных клеток, путем высвобождения медиаторов, таких как эйкозаноиды, серотонин и IL-6 может вносить свой вклад в патогенез ВЗК [193]. Недавно было показано, что цитокины могут связываться с мозгом и влиять на нейротрансмиссию, нейроэндокринную активность, а также структуру и функции мозга, вызывая тем самым эмоциональные, когнитивные и поведенческие изменения [122].

Острые стрессовые ситуации приводят к увеличению воспалительной активности и другим нейрофизиологическим изменениям, которые модулируют аффективные, когнитивные и поведенческие процессы [70, 178]. Хроническое воздействие стрессоров приводит к дисфункции эндокринной и иммунной систем, что способствует устойчивому воспалению слабой степени, которое участвует в

патогенезе симптомов депрессии [170]. Параллельно было показано, что острый стресс вызывает аффективные и когнитивные изменения, сходные с предвзятым характером обработки информации, характерным для депрессии [117]. Эти данные недавно привели к многообещающим попыткам исследовать взаимодействия между эмоциональным вниманием и воспалением в контексте стресса, тем самым идентифицируя специфические нейрокогнитивные пути, которые могут иметь отношение к этиологии депрессии и разработке новых методов лечения.

#### 4. Косвенные эффекты.

Косвенные эффекты проявляются через поведение и копинг-стратегии пациентов, и могут отражаться в низкой приверженности к лечению [180] и курении [176].

На сегодняшний день данные исследований по поиску взаимосвязей между психоэмоциональным статусом пациентов с ЯК и БК с клиническим течением, демографическими и социальными особенностями больных немногочисленны и противоречивы. Сравнительная оценка данных параметров при ЯК и БК позволит улучшить диагностический процесс и индивидуализировать подход и тактику лечения каждого больного.

### **1.3 ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ ВЗК: РОЛЬ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА *TNF- $\alpha$***

ВЗК относятся к многофакторным заболеваниям, основу патогенеза которых составляют дефекты регуляторных механизмов иммунной системы, ассоциированные с полиморфизмом множества генов [75, 85, 90, 136]. Межклеточное взаимодействие регулируется цитокинами, которые выступают медиаторами [85, 90, 136]. Цитокины, являясь низкомолекулярными белками, участвуют вместе с нейромедиаторами и гормонами во взаимодействии клеток между собой, таким образом регулируя в организме деятельность иммунной системы, клеточную регенерацию и другие процессы [21, 49, 173]. Цитокины могут синтезироваться большинством иммунокомпетентных клеток [29], а также по

данным ряда исследователей, почти любыми клетками организма, содержащими ядра [40, 43, 139]. Ключевыми клетками, синтезирующими цитокины, выступают активированные моноциты, макрофаги и лимфоциты. Активация происходит в ответ на внешнюю или внутриклеточную стимуляцию [49].

Для каждого цитокина существует отдельный специфический рецепторный комплекс, расположенный на цитоплазматической мембране, через который осуществляется активация цитокиновых сигналов [40]. Эффект связывания цитокина с рецептором реализуется в изменении клеточных свойств, стимулируя их активацию, а также пролиферацию и дифференцировку [29, 47].

Все вышеперечисленное приводит к тому, что нарушение сигнальной системы цитокинов приводит к формированию патогенетических механизмов аутоиммунных болезней, в том числе ВЗК, влияя на прогрессирование и характер течения заболевания. Патологические реакции запускаются в ответ на физиологические и патологические стимулы различной природы, формируя хроническое повреждение и воспаление кишечной стенки [75, 85, 90, 130].

### **1.3.1 Патогенетический каскад развития и прогрессирования хронического воспаления кишечной стенки**

Слизистая оболочка толстой кишки имеет лимфоидные фолликулы, содержащие антиген-презентирующие клетки, которые формируют иммунную систему кишечника. В ответ на воздействие антигенов различной природы данная система способна к саморегуляции. После воздействия антигена на иммунокомпетентную клетку происходит дифференцировка лимфоцитов в Т-хелперы строго специфичной генерации, что в дальнейшем потенцирует воспаление или напротив противовоспалительный ответ [11, 41]. Так формируется патологический воспалительный каскад, однако, в случае ВЗК антиген, запускающий патогенетический механизм воспаления до сих пор не определен [41, 137].

Кишечные эпителиальные клетки играют ключевую роль в барьере слизистой оболочки, поскольку они предотвращают приток антигенов и инвазию как патогенов, так и комменсальных микроорганизмов [129]. Они участвуют в

поддержании толерантности к пищевым антигенам и комменсальной микробиоте, а также способны активировать как врожденный, так и адаптивный иммунные ответы [53].

Для защиты барьера слизистой оболочки кишечные эпителиальные клетки представляют собой плотные соединения, производящие белки и дефенсины. Кишечные эпителиальные клетки также содержат toll-подобные рецепторы и рецепторы домена олигомеризации нуклеотидов (NOD), которые являются врожденными иммунными рецепторами чувствительными к возбудителям. Кишечные эпителиальные клетки затем производят хемокины и цитокины [129]. Сигнальные пути toll-подобных рецепторов запускают продукцию провоспалительных цитокинов, чтобы сохранить целостность эпителиального барьера [66, 127]. Нарушенный эпителиальный барьер приводит к повышенной кишечной проницаемости, которая наблюдается при БК и ЯК [171]. В одном из исследований предполагается, что это может представлять собой первичный патогенетический механизм при ВЗК [136]. Toll-подобные рецепторы относятся к классу трансмембранных рецепторов, действуют как индукторы активации про- и противовоспалительных генов и контролируют адаптивный иммунный ответ [113, 155]. Средовые, генетические и иммунологические факторы могут изменять функционирование этих рецепторов [78].

Ключевым провоспалительным цитокином является фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), который синтезируется Т-клетками, моноцитами и макрофагами. TNF- $\alpha$  отвечает за иммунную регуляцию за счет стимуляции активации гиперчувствительности замедленного типа, стимуляции макрофагов, что при болезни Крона опосредует формирование гранул. Совместно с другими цитокинами и медиаторами иммунной системы, в частности IL-1, TNF- $\alpha$  стимулирует формирование таких симптомов как лейкоцитоз, анемия хронических заболеваний, эндотоксемия и других. TNF- $\alpha$  индуцирует лихорадку, несет цитотоксический эффект в отношении опухолей и клеток, зараженных бактериями и вирусами, отвечает за повышение бактерицидной способности гранулоцитов, синтез нейтрофилами перекиси водорода и выработку белков острой фазы. Ввиду

вышесказанного, TNF-а является одним из ключевых цитокинов при формировании аутоиммунного воспаления, в том числе при язвенном колите и болезни Крона [62, 156].

Нарушение иммунного ответа вызывает постоянную активацию Т-лимфоцитов бактериальными антигенами, антигены нормальной флоры кишечника также воспринимаются как патологические стимулы с формированием хронического воспаления. На сегодняшний день данная концепция является основой патогенеза ВЗК. Текущие стратегии лечения пациентов с ВЗК в основном направлены на подавление секреции TNF-а, что приводит к длительной клинической и эндоскопической ремиссии заболевания, однако для части больных такие схемы остаются неэффективными.

### **1.3.2 Современное представление о значении генетических факторов в развитии и прогрессировании ВЗК**

Семейные формы ВЗК явились закономерным стимулом в потенцировании исследований направленных на поиск генетических локусов, связанных с развитием болезни.

Достижения в технологии секвенирования генов привели к выявлению более 160 генетических полиморфизмов, связанных с риском развития ВЗК [127]. Значение генетической предрасположенности в развитии ВЗК несомненно, около 5–20% больных с ЯК и БК имеют отягощенную наследственность по ВЗК [159]. В исследованиях с использованием близнецового метода показана большая конкордантность при болезни Крона, чем при язвенном колите: 20–55% и 6–17% соответственно у монозиготных близнецов [94, 119-121, 140, 144]. По литературным данным описан лишь единственный случай формирования разных нозологий ВЗК у монозиготных близнецов [140], что вновь подтверждает различия в генах, ответственных за формирование ЯК и БК, а также влияние дополнительных факторов на риск развития ВЗК [119].

На сегодняшний момент идентифицированы многочисленные генетические локусы содержащие гены восприимчивости к ВЗК. Почти все эти локусы абсолютного низкого риска, но их идентификация имеет важное значение для



разработки диагностических маркеров и схем персонализированного подхода в лечении пациентов с ВЗК в будущем. Генные мутации участвуют в изменении предрасположенности к БК и ЯК и имеют разные распределения в разных странах, особенно там, где существуют расовые различия [72].

Изучение генетического полиморфизма, определяющего особенности экспрессии регуляторных цитокинов при ВЗК, является перспективным в связи с доказанным участием цитокинов в патогенезе ЯК и БК. Многие исследователи подчёркивают, что из множества генов, которые могут быть вовлечены в риск развития ВЗК, активно изучаются гены *TNF- $\alpha$* , *CD14*, *CTLA4* [12, 52, 94, 103, 107, 114].

Продуктом гена *TNF- $\alpha$*  является белок, состоящий из 157 аминокислот, многофункциональный провоспалительный цитокин. Концентрация *TNF- $\alpha$*  при ВЗК колеблется в сыворотке крови и в слизистой оболочке кишки при различной активности заболевания, при этом сообщается, что синтез цитокина обуславливает полиморфизм G-308A гена *TNF- $\alpha$* . Также ряд исследований показывает наличие взаимосвязи данного полиморфизма с предрасположенностью к различным заболеваниям, таким как сахарный диабет 1 типа, хроническая обструктивная болезнь легких и др., их тяжелому течению. Ряд исследований подчеркивает наличие взаимосвязи между полиморфизм G-308A гена *TNF- $\alpha$*  и течением ВЗК. Предполагают, что данный полиморфизм ответственен за тяжесть течения ВЗК и ответом на лекарственную, в том числе биологическую, терапию, согласно другим данным полученные ассоциации не выявлены [61, 74].

Из всех однонуклеотидных полиморфизмов (SNP – single nucleotide polymorphism) полиморфизм G-308A гена *TNF- $\alpha$*  имеет существенные отличия в различных популяциях: в европеоидных популяциях частота аллеля «А» значительно выше, чем среди монголоидной, латиноамериканской и африканской популяций [86]. Среди коренных американцев аллель «А» полиморфизма G-308A гена *TNF- $\alpha$*  не был выявлен вовсе [196]. Аллель «А» полиморфизма G-308A гена *TNF- $\alpha$*  входит в состав расширенного анцестрального европейского гаплотипа АН 8.1. (HLA-A\*01, В\*08, *TNF- $\alpha$*  (-308), BfS, C4AQ0, C4B1, DRB1\*03, DQA1\*05:01,

DQB1\*02:01), что объясняет подобное разнообразие в популяциях. Данный гаплотип связан с гиперпродукцией TNF- $\alpha$ , что приводит к защите популяции от многих инфекционных заболеваний, однако, при этом обуславливает предрасположенность к аутоиммунным болезням [27, 41, 86, 146].

Основные частоты полиморфизма G-308A гена *TNF- $\alpha$*  в популяциях согласно данным базы «Allele frequencies in worldwide populations» и Д. С. Сташкевича представлены в таблице 1 [7, 22, 45].

**Таблица 1 – Полиморфизм гена *TNF- $\alpha$*  G-308A в популяциях мира, %**

SNP	Генотип	Русские Челябинской области	Башкиры Челябинской области	Шведы	Европеоиды Нидерландов	Корейцы	Японцы
G-308A	GG	74,7	77,4	69,3	56,6	82,3	97,2
	AG	23,9	20,4	27,5	38,6	16,9	2,8
	AA	1,4	2,15	3,2	4,5	0,8	0

Таким образом, существующие данные о взаимосвязи полиморфизма G-308A гена *TNF- $\alpha$*  с развитием и течением ВЗК недостаточны для понимания значимости данного полиморфизма в патогенезе ВЗК. На сегодняшний день остается актуальным определение сходств и различий влияния гена *TNF- $\alpha$*  на течение ЯК и БК в различных популяциях для повышения качества диагностики и лечения пациентов с данной патологией.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проведено клиническое обсервационное многоцентровое исследование с включением контрольной группы. Набор пациентов в исследуемые группы проводился на базе гастроэнтерологических и терапевтических отделений многопрофильных больниц города Томска (ОГАУЗ ТОКБ, Клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России), а также на амбулаторном приеме при посещении гастроэнтерологов города Томска в период с 2016 по 2018 гг.

### **2.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ**

Дизайн исследования: обсервационное, поперечное (одномоментное). Для реализации поставленных задач в настоящее исследование было включено 124 пациента с ВЗК: 61 пациент с язвенным колитом и 63 пациента с болезнью Крона. Все пациенты были информированы о целях и задачах проводимого исследования.

Критериями включения в исследование служили: наличие у пациента морфологически подтвержденного хронического кишечного воспаления, соответствующего диагнозу язвенный колит или болезнь Крона, достижение возраста 18 лет и подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании. Из исследования исключались пациенты, не достигшие совершеннолетнего возраста, беременные женщины, а также лица, имеющие в анамнезе тяжелые соматические заболевания (сердечно-сосудистой системы, печени, почек), в т.ч. онкологические, психические заболевания, алкогольную или наркотическую зависимость. В качестве контрольной группы исследовано 40 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту.

При обследовании пациентов заполнялась индивидуальная карта пациента с ВЗК, разработанная Российской группой по изучению ВЗК, с уточнением анамнестических сведений, затем применялся комплекс психометрических тестов, и проводился забор материалов для проведения лабораторного исследования.

Согласно поставленным задачам пациенты были разделены на группу ЯК и группу БК. Медиана возраста пациентов с ЯК составила 41 (30; 54) год, при БК 34 (23; 50) года, в контрольной группе также 34 (26; 43) года. Среди исследованных

пациентов с язвенным колитом 26 человек (42,6%) были мужского пола и 35 (57,4%) женского, при болезни Крона в выборке практически в равной степени встречались лица обоих полов: 31 человек (49,1%) женского пола и 32 мужского (50,9%).

Также для определения тяжести течения ВЗК изучена тяжесть текущей атаки болезни, частота обострений заболевания, протяженность поражения ЖКТ, наличие внекишечных проявлений и осложнений заболевания. Эндоскопические методы диагностики включали проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), колоноскопии, со взятием биопсии из патологически измененных тканей, с последующим гистологическим исследованием материала. Эндоскопическое обследование проведено на базе эндоскопического отделения ОГАУЗ «ТОКБ» (заведующая отделением Квач Е. А.).

## **2.2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для решения поставленных задач применялся комплекс исследований, включающий анализ клинико-эпидемиологических, анамнестических данных, оценка тяжести текущего обострения, с выявлением внекишечных симптомов и осложнений. Дополнительно проводилось исследование психоэмоционального статуса пациента по нескольким шкалам. В работе также проводилась клиническая оценка иммуногенетических маркеров системы TNF- $\alpha$  и определен полиморфизм G-308A гена *TNF- $\alpha$* .

### **2.2.1 Методы исследования клинического течения ВЗК**

Согласно рекомендациям РГА от 2017 года [25, 26] для установления характера течения и тяжести язвенного колита и болезни Крона учитывались несколько критериев: тяжесть текущего обострения, наличие внекишечных проявлений и осложнений, характер течения заболевания, протяженность поражения ЖКТ, рефрактерность к лечению. Наличие осложнений и внекишечных проявлений оценивались анамнестически, а также по данным результатов клинико-диагностического обследования тестов.

### 2.2.1.1 Критерии тяжести течения болезни Крона

Для болезни Крона тяжесть текущего обострения определялась с использованием индекса Best (CDAI) [92], который рассчитывается с учетом следующих параметров: частота жидкого/кашицеобразного стула, боль в животе, общее самочувствие, внекишечные симптомы и осложнения, повышение температуры тела выше 37,5 градусов Цельсия, применение лоперамида, гематокрит, масса тела, напряжение мышц живота или пальпируемый инфильтрат (таблица 2).

**Таблица 2 – Индекс активности Best (CDAI) для определения тяжести обострения БК**

Параметр	Система подсчета	Коэффициент	Сумма баллов
Кратность жидкого или послабленного стула	Сумма дефекаций за последние 7 дней	x2	=
Абдоминальная боль: 0 - нет 1 - слабая 2 - умеренная 3 - выраженная	Сумма баллов за 7 дней	x5	=
Общее самочувствие: 0 - хорошее 1 - удовлетворительное 2 - плохое 3 - очень плохое 4 - ужасное	Сумма баллов за 7 дней	x7	=
Другие симптомы (внекишечные или кишечные осложнения): артрит или артралгия, афтозный стоматит, ирит или увеит, гангренозная пиодермия, поражения анального канала (трещины, свищи, абсцессы), другие свищи, узловая эритема	Каждый из существующих пунктов умножается на коэффициент	x20	=
Температура тела выше 37,5°C	Сумма эпизодов лихорадки за 7 дней	x20	=
Применение лоперамида (других опиатов) для купирования диареи: 0 - нет 1 - да	-	x30	=
Вес в кг	1-(фактическая масса/идеальная масса)	x100	=

Критерий	Система подсчета	Коэффициент	Сумма баллов
Напряжение мышц живота (или пальпируемый инфильтрат) 0 - отсутствует 2 - сомнительно 5 - отчетливо	при осмотре однократно	x10	=
Гематокрит 47 - показатель больного (мужчина) 42 - минус показатель больного (женщина)	Разница между нормальным уровнем и показателем больного (с учетом знака «+» или «-»)	x6	=
Итого			Общая сумма баллов

В итоге после поправки на коэффициент, получается сумма баллов, по которой и была проведена оценка тяжести текущего обострения следующим образом: ремиссия БК регистрировалась при наборе до 150 баллов, от 150 до 300 баллов расценивались как легкая атака БК, от 301 до 450 баллов – среднетяжелая атака, и более 450 баллов – тяжелая атака.

По характеру течения БК выделяли [169]:

1. Острое течение - менее 6 месяцев от дебюта заболевания;
2. Хроническое непрерывное течение - отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии;
3. Хроническое рецидивирующее течение - наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии.

Для классификации БК по локализации поражения применялась Монреальская классификация (таблица 3) [197].

**Таблица 3 – Монреальская классификация болезни Крона по локализации поражения ЖКТ**

Терминальный илеит	± Поражение верхних отделов ЖКТ
Колит	± Поражение аноректальной области
Илеоколит	

При болезни Крона отдельно оценивали распространенность поражения ЖКТ, и согласно существующей классификации выделяли:

1. Локализованную форму БК, которая устанавливалась при протяженности поражения ЖКТ <30 см (чаще всего данную форму используют для описания изолированного поражения илеоцекальной зоны, или при изолированном поражении небольшого участка кишки).

2. Распространенную форму БК, которая регистрировалась при протяженности поражения ЖКТ >100 см (после суммирования протяженности поражения всех участков).

Болезнь Крона также классифицировалась в зависимости от фенотипического варианта (формы) как:

1. Просветная (нестриктурирующая, непенетрирующая, инфильтративно-воспалительная, неосложненная);

2. Стриктурирующая (стенозирующая);

3. Пенетрирующая (свищевая);

Перианальные поражения, такие как анальные трещины, перианальные абсцессы, свищи при наличии дополняют любую из указанных форм, а также при БК могут становиться самостоятельным проявлением заболевания.

#### **2.2.1.2 Критерии тяжести течения язвенного колита**

Для язвенного колита тяжесть текущего обострения определялась с использованием индекса Mayo (DAI), который рассчитывался с учетом следующих параметров: кратность дефекации, наличие примеси крови в кале, состояние слизистой оболочки кишечника, оценка общего состояния врачом (таблица 4).

Интерпретация индекса Mayo: от 0 до 2 баллов расценивалась как состояние ремиссии или минимальная активность заболевания; от 3 до 5 баллов – легкая атака ЯК; среднетяжелая атака ЯК от 6 до 9 баллов; и тяжелая атака при наборе более 10 баллов.

Используемая в индексе Mayo шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder (таблица 5) применялась для оценки эндоскопической активности ЯК.

**Таблица 4 – Тяжесть атаки ЯК по индексу активности Mayo (DAI)**

Параметр	0	1	2	3
Частота стула	Норма	на 1–2 в день больше	на 3–4 в день больше	на 5 в день больше
Примесь крови в кале	-	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки по шкале Schroeder	Норма	Минимальная активность (1 балл)	Умеренная активность (2 балла)	Выраженная активность (3 балла)
Оценка общего состояния врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние

**Таблица 5 – Классификация эндоскопической активности ЯК (по Schroeder) [173]**

0	1 (минимальная активность)	2 (умеренная активность)	3 (выраженная активность)
Норма или неактивное заболевание	Легкая гиперемия, смазанный сосудистый рисунок. Легкая контактная ранимость	Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, умеренная контактная ранимость, эрозии)	Спонтанная ранимость, изъязвления

С помощью Монреальской классификации проводилось описание протяженности поражения ЯК по макроскопическим признакам, полученным во время проведения колоноскопии (таблица 6) [197].

**Таблица 6 – Монреальская классификация ЯК по протяженности поражения**

Проктит	Изолированное поражение прямой кишкой
Левосторонний колит	Поражение распространяется до селезеночного изгиба ободочной кишки (включая проктосигмоидит)
Тотальный колит	Поражение распространяется проксимальнее селезеночного изгиба ободочной кишки, вплоть до формирования ретроградного илеита (включая субтотальный колит)

Классификация язвенного колита по характеру течения не отличалась от таковой при болезни Крона.

### **Внекишечные проявления и осложнения ВЗК**

При обследовании проводилось определение внекишечных (системных) проявлений ЯК и БК (таблица 7) [16].



**Таблица 7 – Внекишечные проявления ВЗК [16]**

Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания	Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания	Обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями
<ul style="list-style-type: none"> <li>• артропатии (артралгии, артриты)</li> <li>• поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия)</li> <li>• поражение слизистых (афтозный стоматит)</li> <li>• поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• анкилозирующий спондилит (сacroилеит)</li> <li>• ПСХ</li> <li>• остеопороз, остеомалация</li> <li>• псориаз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• холелитиаз</li> <li>• стеатоз печени, стеатогепатит</li> <li>• тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии</li> <li>• амилоидоз</li> </ul>

При язвенном колите среди осложнений определяли:

- кишечное кровотечение, с развитием анемии различной степени выраженности,
- токсический мегаколон (дилатацию),
- перфорацию толстой кишки,
- колоректальный рак.

При БК среди осложнений диагностировали:

- свищи (кишечно-кожные, межкишечные, кишечно-пузырные, ректо-вагинальные),
- стриктуры ЖКТ (с нарушением кишечной проходимости и без таковой), абсцессы, межкишечные или интраабдоминальные
- инфильтраты брюшной полости,
- анальные трещины,
- парапроктиты,
- кишечное кровотечение, с развитием анемии различной степени выраженности.

### **2.2.2 Лабораторные методы обследования**

Лабораторное обследование пациентов с ВЗК включало определение стандартных показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови,

коагуляционного гемостаза, а также определение сывороточного уровня витамина D и фекального кальпротектина.

### **2.2.2.1 Витамин D**

Уровень витамина D в сыворотке крови определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Рекомендации по интерпретации его значений приняты Российской Ассоциацией Эндокринологов: <20 нг/мл – дефицит; от 20 до 30 нг/мл – недостаточность; от 30 до 100 нг/мл - нормальный уровень витамина D у взрослых [24]. Для получения достоверных результатов уровень витамина D сравнивался у пациентов с ВЗК и 40 здоровых добровольцев, вошедших в исследование в качестве группы контроля.

### **2.2.2.2 Определение уровня фекального кальпротектина**

Золотым стандартом диагностики ВЗК остается эндоскопическое исследование, которое является трудозатратным, инвазивным и дорогостоящим. Доказано, что уровень фекального кальпротектина коррелирует с эндоскопической активностью ВЗК и является ключевым лабораторным маркером активного кишечного воспаления [46, 109, 205]. Фекальный кальпротектин (ФК) является основным цитозольным белком нейтрофилов, он устойчив к бактериальной деградации и при комнатной температуре в течение нескольких дней, что делает его пригодным для использования в клинической практике [165]. Он может использоваться для дифференциации между воспалительными и функциональными процессами, он коррелирует с эндоскопической активностью, связан с клиническим и эндоскопическим ответом на лечение и имеет краткосрочную прогностическую ценность. На современном этапе ведется разработка домашнего теста на фекальный кальпротектин, который позволит пациентам самостоятельно контролировать активность заболевания, на Тайвани проведено исследование [104], показавшее высокую корреляцию домашнего и лабораторного теста, при этом пациенты отметили удобство в использовании метода.

Уровень ФК в образцах кала пациентов с ВЗК определялся методом количественного иммуноферментного анализа (ИФА). На тестовой мембране были депонированы высокоспецифичные моноклональные антитела (mAb) к кальпротектину. Вторые моноклональные «выявляющие» антитела, конъюгированные с коллоидным золотом, были адсорбированы в конъюгатной области, где они высвобождались в реакционную систему в дополнение к разведенному образцу кала. Комплекс кальпротектин/анти-кальпротектин конъюгат золотом связывался с антителами к кальпротектину и свободные антитела к кальпротектину, конъюгированные с золотом, связывались с козыми антителами к антителам мыши, сорбированными на тестовой мембране (полоска контроля, контрольный бэнд). Степень интенсивности окрашивания тестовой и контрольной линий измерялись количественно с использованием экспресс-анализатора.

### **2.2.3 Методы исследования психоэмоционального статуса**

Для оценки психоэмоционального статуса пациентов с ВЗК в сравнении с контрольной группой был отобран ряд опросников, позволяющих определить отклонения со стороны психической и эмоциональной сферы.

#### **2.2.3.1 Сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМОЛ)**

СМОЛ является адаптированной и стандартизированной версией опросника Mini-Mult [19, 20], который представляет собой сокращенную форму опросника MMPI. Тест используется для оценки устойчивости психоэмоциональной сферы, уровня интеграции свойств личности, степень адаптации личности к социуму [30].

Опросник включает 71 утверждение, каждое из них распределено по 11 шкалам. 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 – основные шкалы, связанные с отдельным свойством личности. Дополнительные шкалы – L, F, используются для выявления недостоверности полученных результатов. При получении по шкале L более 4 баллов или более 6 баллов по шкале F – результат недостоверен и его интерпретация может привести к ошибочным заключениям. Шкала K используется

в качестве коэффициента при подсчете итоговых результатов. Результат интерпретируется следующим образом: при наборе >70 Т-баллов показатель расценивается как значимый (высокий), <40 Т-баллов – слабо выраженный показатель (низкий).

### **2.2.3.2 Опросник невротических расстройств Е. Александровича**

С помощью опросника Е. Александровича у пациентов с ЯК и БК были определены уровни невротических расстройств [23].

Методика включает 138 утверждений, связанных с особенностями психоэмоционального состояния, пациент при ответе на вопросы самостоятельно отмечает наличие и выраженность каждого. Вопросы соответствуют одной из 13 шкал невротических расстройств:

1. тревожно-фобические расстройства;
2. депрессивные расстройства;
3. аффективная напряженность;
4. расстройства сна;
5. аффективная лабильность;
6. астенические расстройства;
7. сексуальные расстройства;
8. дереализационные-деперсонализационные расстройства;
9. обсессивные расстройства;
10. нарушения социальных контактов;
11. ипохондрические расстройства;
12. ананкастические расстройства;
13. сомато-вегетативные расстройства.

Диапазон суммарных количественных значений по разным шкалам существенно отличался, например, от 0 до 35 баллов по шкале «Нарушение сна» и от 0 до 322 баллов по шкале «Соматические нарушения». Выраженность тех или иных расстройств может определяться не суммарным показателем по всем

симптомам шкалы, а всего несколькими моносимптомами имеющими значительную степень тяжести.

Интерпретация результатов тестирования основана на следующих условных показателях, выраженных в процентах:

- 0% - тенденция отсутствует;
- 1% - 20% низкий показатель;
- 21% - 40% пониженный показатель;
- 41% - 60% средний показатель;
- 61% - 80% повышенный показатель;
- 81% - 100% высокий показатель.

### **2.2.3.3 Шкала самооценки депрессии Цунга**

Наличие и выраженность депрессии оценивали по шкале Цунга. Опросник разработан для дифференциальной диагностики депрессивных состояний и состояний, близких к депрессии, субдепрессии, для скрининг-диагностики при массовых исследованиях [60]. Шкала самооценки депрессии Цунга (Zung Self-Rating Depression Scale) [207] – опросник для самооценки уровня депрессии, разработанный в Университете Дюка психиатром Уильямом Цунгом (William W. K. Zung). Русскоязычная адаптация сделана в отделении наркологии НИПНИ им. Бехтерева Т. И. Балашовой. Подтверждение чувствительности шкалы проводилось на лицах с депрессией и без нее, на фоне антидепрессивной терапии, у разнородных по полу, возрасту, образованию, расе групп, а также у пациентов с различным социальным и материальным статусом. Валидизация теста проводилась на группе стационарных и амбулаторных испытуемых с клинической депрессией, психическими и органическими заболеваниями. С помощью многофакторного анализа подтверждена внешняя валидность шкалы [68]. Проведено сравнение валидности шкалы Цунга с другими опросниками, такими как ММРІ, опросник для оценки депрессии Любина, шкалой Бека, Гамильтона.

Методика включает 20 прямых и обратных утверждений, по каждому из которых может быть начислено до 4х баллов. В результате диапазон суммарных

количественных значений определяет уровень депрессии (УД) испытуемого от 20 до 80 баллов:

- до 50 баллов – состояние без депрессии, без сниженного настроения;
- от 50 до 59 баллов – легкая депрессия ситуативного или невротического генеза, отчетливое снижение настроения;
- от 60 до 69 баллов – маскированная депрессия или субдепрессивное состояние, значительное снижение настроения;
- более 70 баллов – истинная депрессия, глубокое снижение настроения.

#### **2.2.3.4 Шкала тревоги Спилбергера-Ханина**

Шкала по Спилбергеру-Ханину (1976) [48] применялась для оценки реактивной и личностной тревожности у испытуемых. Тест разработан Чарльзом Спилбергером (Charles Spielberger). Русскоязычная адаптация, модификация и стандартизация выполнена Ю. Л. Ханиным. Шкала тревоги Спилбергера является информативным способом самооценки как уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность, как состояние, A-state), так и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека, A-trait), и состоит из 20 вопросов-суждений по каждому варианту тревожности, с которыми пациент согласен или не согласен, что отражается в четырехбалльной системе закрытых ответов. Итоговый показатель по каждой из подшкал находился в диапазоне от 20 до 80 баллов. Чем выше конечный показатель, тем выше уровень тревожности (личностной или реактивной). Интерпретация полученных данных: при наборе менее 30 баллов результат соответствует низкому уровню тревожности, от 30 до 44 баллов – умеренному и более 45 баллов – высокому.

### **2.2.4 Методы исследования иммуногенетических параметров системы TNF- $\alpha$**

#### **2.2.4.1 Исследование концентрации TNF- $\alpha$ в сыворотке крови.**

Концентрацию TNF- $\alpha$  в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа по инструкциям, предлагаемым производителями

тест-систем с использованием набора реагентов «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», ЗАО «Вектор-Бест», РФ.

Метод основан на твердофазном ИФА, с использованием «сэндвич» варианта. На внутренней поверхности лунок (твердой фазе) иммобилизован один вид моноклональных антител с эпитопной специфичностью к TNF- $\alpha$ , второй вид антител был конъюгирован с биотином.

В каждую лунку помещается по 0,1 мл раствора «Буфера А», после чего вносится 0,1 мл калибровочных проб или сыворотки пациента в дубликатах.

На первом этапе проводилось двухчасовое инкубирование исследуемых и контрольных образцов в лунках на твердой фазе при температуре 37°C с периодическим встряхиванием, в результате чего происходило связывание TNF- $\alpha$  с моноклональными антителами. На следующем этапе проводилось удаление содержимого лунок путем декантирования. После этого проводилась промывка лунок с добавлением 0,3 мл промывочного буфера, с тщательным удалением остатков жидкости. Промывку повторяли трижды. Затем в каждую лунку добавлялся 0,1 мл раствора из 40 мкл концентрированного раствора антител, смешанного с 1 мл промывочного буфера. После этого проводилось часовое инкубирование комплекса антител к TNF- $\alpha$  человека-биотин с TNF- $\alpha$  при температуре 37°C с периодическим встряхиванием, с формированием связанного комплекса, затем также проводилась отмывка. На третьем этапе в связавшийся TNF- $\alpha$  добавлялся 0,1 мл раствора конъюгата Е (стрептавидин с пероксидазой хрена), приготовленный из 40 мкл концентрированного раствора конъюгата с добавлением 1 мл промывочного буфера. Затем стрипы инкубировали 30 минут при температуре 37°C со встряхиванием. После этого проводилась отмывка.

Для количественного определения связавшегося TNF- $\alpha$  использовалась цветная реакция на субстрате пероксидазы хрена. Затем в каждую лунку вносили 0,1 мл субстратной смеси из субстратного буфера и раствора тетраметилбензидина, стрипы инкубировали 15-20 минут. На следующем этапе в каждую лунку вносилось по 0,05 мл «Стоп-реагента» для прекращения реакции, которое изменяло

оптическую плотность растворов в каждой лунке при длине волны 450 нм, затем проводилось 5-10 минутное встряхивание в шейкере.

Интенсивность желтого окрашивания была пропорциональна концентрации содержащегося в образце TNF- $\alpha$ . После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывалась сывороточная концентрация TNF- $\alpha$  в определяемых образцах. Исследование выполнено на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заведующий ЦНИЛ – доктор медицинских наук, профессор РАН Удут Елена Владимировна, руководитель центра молекулярной медицины – доктор медицинских наук, профессор Зима Анастасия Павловна).

#### **2.2.4.2 Молекулярно-генетическое исследование**

ДНК выделялось методом фенольной экстракции, используя коммерческий набор «Вектор ДНК экстракция» производитель ЗАО «Вектор-Бест», РФ. Анализ полиморфизма G-308A гена *TNF- $\alpha$*  проводился путем амплификации соответствующих участков генома с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Рестрикцию исследуемых участков генома проводили рестриктазой *Vsp19I*, производства «Сибэнзим» (Россия). Генотипирование проводили путем разделения рестрицированных продуктов ПЦР в 3% агарозном геле в течение 30–40 мин и окрашивания бромистым этидием, визуализацией в проходящем ультрафиолетовом свете на установке фирмы «BioRad». Исследования выполнены на базе НИИ Медицинской генетики Томского НИМЦ (г. Томск, директор профессор В.А. Степанов).

### **2.3 СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Анализ полученных данных выполнен при помощи пакета статистических программ SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, США). Проверку на нормальность распределения количественных данных проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Описание количественных показателей проведено с указанием медианы



(25; 75 процентиля). Описание качественных показателей проведено с указанием абсолютных и относительных частот:  $n$  (%).

Межгрупповое сравнение количественных показателей независимых выборок проводилось с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Внутригрупповое сравнение количественных показателей двух независимых выборок проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни с использованием поправки Бонферрони.

Для определения взаимосвязи между переменными вычисляли коэффициенты корреляции R Спирмена ( $R(r) < 0,3$  – отсутствие взаимосвязи;  $0,5 > R(r) \geq 0,3$  – слабая сила взаимосвязи;  $0,75 > R(r) \geq 0,5$  – средняя сила взаимосвязи;  $R(r) \geq 0,75$  – сильная взаимосвязь).

Сравнение качественных переменных проводили с использованием критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат). Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для поиска предикторов тяжелого течения ЯК и БК был использован метод логистического регрессионного анализа. Среди факторов, влияющих на течение ВЗК были взяты уже изученные в работе показатели и используя метод пошагового включения предикторов и расчета отношения правдоподобия были оценены вероятности тяжелого течения заболевания для ЯК и БК.

## 2.4 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ВЗК

Для проведения сравнительного анализа анамнестических, клинико-лабораторных данных у изучаемых групп пациентов, исследуемая выборка пациентов с ВЗК была распределена на две группы в зависимости от нозологической формы заболевания: в группу болезни Крона и в группу язвенного колита. Общее число пациентов с ВЗК составило 124 человека, из которых 61 человек имел язвенный колит и у 63 пациентов была установлена болезнь Крона. В группе ЯК распределение по полу показало, что исследуемая выборка состояла из 35 (57,4%) женщин и 26 (42,6%) мужчин, в группе БК 31 (49,1%) и 32 (50,9%) соответственно. Возраст пациентов с ВЗК варьировал в диапазоне от 18 до 72 лет. Медиана возраста пациентов с ЯК составила 41 (30; 54) год, при БК 34 (23; 50) года ( $p=0,017$ ).

#### 3.1.1 Исследование клинических вариантов течения язвенного колита и болезни Крона

##### Тяжесть атаки ВЗК

Для оценки течения ВЗК пациентам проведено обследование для определения тяжести обострения заболевания на момент исследования, согласно критериям последней редакции рекомендаций российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению ЯК и БК от 2017 г. [25, 26] (таблица 8).

**Таблица 8 – Распределение пациентов по степени тяжести обострения заболевания**

Группа	ВЗК		ЯК		БК		Сравнение
	п	%	п	%	п	%	
Ремиссия	9	7,3	2	3,3	7	11,1	p=0,21
Легкая атака	42	33,9	21	34,4	21	33,3	
Средне-тяжелая атака	58	46,7	28	45,9	30	47,6	
Тяжелая атака	15	12,1	10	16,4	5	8,0	

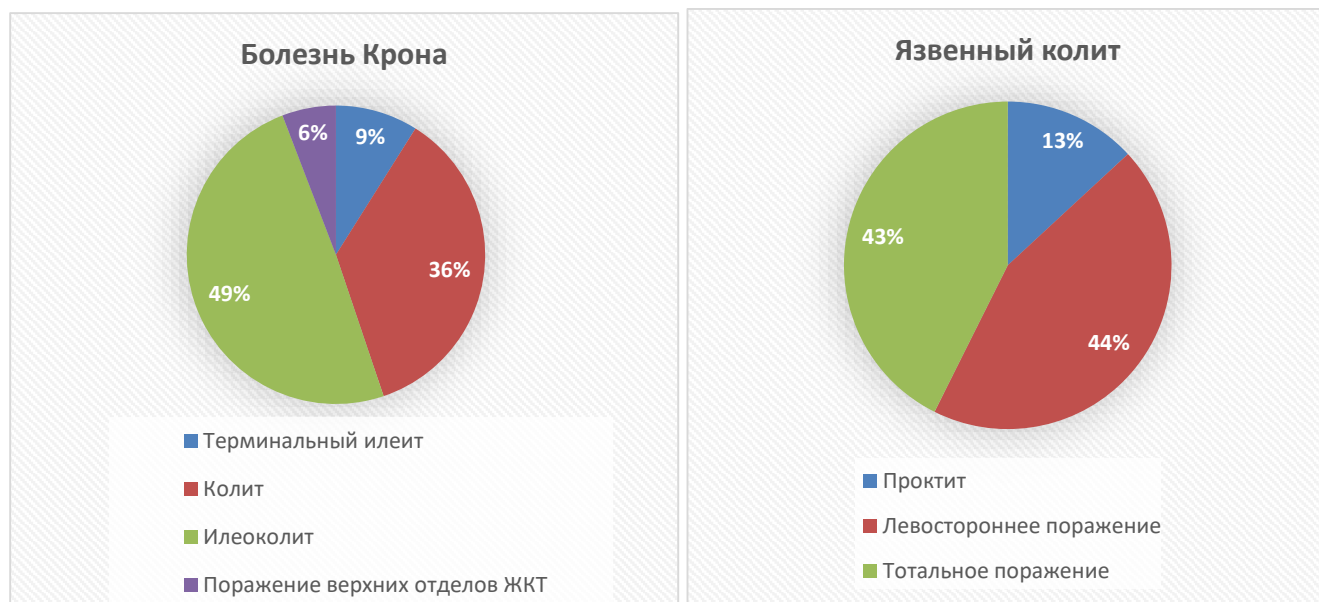
*Примечание: n – количество пациентов; p – статистическая значимость различий (различия значимы при  $p < 0,05$ )*

Тяжесть текущей атаки ЯК была оценена с помощью индекса активности Mayo (DAI), который по группе составил 5 (4; 7) баллов, что соответствует атаке средней степени тяжести. Максимальное значение индекса Mayo (DAI) составило 11 баллов и соответствовало сверхтяжелой атаке язвенного колита.

Оценка тяжести обострения БК проведена с использованием индекса Best (CDAI), балл по группе составил 320 (178; 385) баллов, что также приближается к среднетяжелой атаке.

### Протяженность поражения ЖКТ при ВЗК

Тяжесть течения ВЗК в том числе определяет протяженность поражения кишечника. С целью уточнения локализации, распространённости воспалительной инфильтрации слизистой оболочки ЖКТ при ВЗК было проведено комплексное эндоскопическое обследование: илеоколоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия, с морфологическим исследованием биоптатов, результаты обследования отображены на рисунке 1.



**Рисунок 1 – Распространённость поражения отделов ЖКТ у больных с ВЗК**

В результате выяснено, что в группе ЯК у 8 (13,1%) пациентов имел место проктит, у 27 (44,3%) – выявлено левостороннее поражение и у 26 (42,6%) больных – тотальный колит (таблица 9).

**Таблица 9 – Распространённость поражения толстого кишечника при ЯК**

Протяженность поражения при ЯК	n	%
Проктит	8	13,1
Левостороннее поражение	27	44,3
Тотальное поражение	26	42,6

В выборке БК у 7 (11,1%) пациентов диагностирован терминальный илеит, у 24 (38,2%) - изолированное поражение толстой кишки, у 31 (49,3%) пациента выявлено сочетанное поражение тонкой и толстой кишки (таблица 10). Лишь у 4 пациентов с БК диагностировано сочетанное поражение кишечника и верхних отделов ЖКТ, что соответствовало распространённости гранулематозного воспаления: было диагностировано эрозивное поражение желудка. При этом локализованная и распространенная формы при БК были выявлены практически в одинаковом числе случаев (31 (49,3%) и 32 (50,7%)). По результатам исследования было установлено, что просветная форма БК выявлена у 28 (44,5%) пациентов, стриктурирующая (стенозирующая) форма имела у 10 (15,7%) больных, пенетрирующая (свищевая) – у 25 человек (39,6%).

**Таблица 10 – Распространённость поражения отделов ЖКТ при БК**

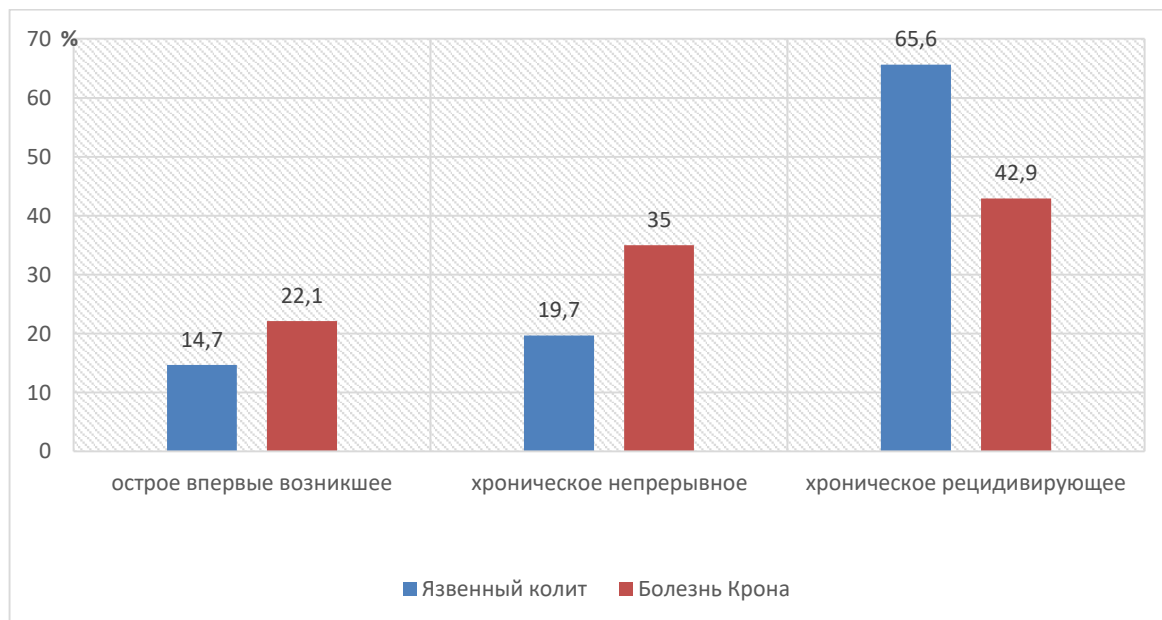
Протяженность поражения при БК	n	%
Терминальный илеит	6	9,5
Колит	24	38,1
Илеоколит	33	52,4
Поражение верхних отделов ЖКТ	4	6,2

В результате проведения колоноскопии с морфологическим исследованием биоптатов была выявлена характерная эндоскопическая картина: гиперемия слизистой оболочки кишечника отмечалась у большинства пациентов – 57 (90,5%) и 58 (92,2%) больных ЯК и БК соответственно, смазанность сосудистого рисунка у 51 (83,6%) и 48 (76,3%), отек слизистой 54 (88,6%) и 51 (81,1%). Также выявлялись нарушения целостности слизистой оболочки толстой кишки: контактная кровоточивость – у 55 (90,2%) больных с ЯК и 33 (52,5%) при БК, эрозивно-язвенное поражение – 46 (75,4%) и 41 (65,2%). Псевдополипоз толстой кишки был выявлен у 39 (63,9%) при ЯК и у 24 (38,1%) пациентов с БК. При БК также

выявлены кишечные стриктуры у 18 (28,6%) пациентов, свищи различной локализации – у 27 (42,9%).

### Характер течения ВЗК

Для определения характера течения ВЗК изучена частота обострений заболевания (рисунок 2). Проанализировав течение ВЗК в исследуемой выборке, было установлено, что в группе ЯК острое, впервые возникшее течение болезни имели 9 (14,7%) пациентов, при этом у большинства – 40 (65,6%) человек имело место хроническое рецидивирующее течение, для которого характерны периоды обострения реже 2 раз в год, и каждый пятый пациент (19,7%) имел хроническое непрерывное течение, которое отличается отсутствием периодов ремиссии более 3 месяцев. Впервые возникшая болезнь Крона была диагностирована у 14 (22,3%) пациентов, 22 (35%), т.е. каждый третий имел хроническое непрерывное течение, у остальных – 27 (42,9%) больных наблюдалось хроническое рецидивирующее течение с редкими атаками. Таким образом, тяжелое течение болезни Крона за счет частых рецидивов заболевания выявлено у 1/3 пациентов и у 1/5 пациентов с ЯК.



**Рисунок 2 – Характер течения ВЗК**

Следующим этапом работы стало определение стажа болезни в каждой из групп. В среднем по группе стаж ЯК составил  $5,22 \pm 0,75$  года. У 25 (41%) больных стаж болезни варьировался от 0 до 2 лет, у 25 (48,5%) человек – от 2 до 10 лет, и

стаж более 10 лет имел место у 11 (18,5%) пациентов. При анализе течения язвенного колита в зависимости от длительности заболевания было установлено, что длительный стаж ассоциировался с наличием внекишечных проявлений и группы инвалидности ( $r=0,35$ ). Средний стаж в группе БК составил  $6,15 \pm 0,84$  лет, при этом 30 человек (47,6%) имели стаж болезни до 2 лет, 17 (27%) пациентов – от 2 до 10 лет и 16 (25,4%) – более 10 лет. При БК стаж напрямую коррелировал с распространенностью поражения воспалительного процесса в кишечнике ( $r=0,31$ ), наличием осложнений в виде стриктур и свищей ( $r=0,43$ ) и проведением оперативного вмешательства в связи с основным заболеванием ( $r=0,34$ ).

### Клиническая картина обострения язвенного колита и болезни Крона

Для оценки особенностей клинической картины ВЗК проведен сравнительный анализ симптомов текущего обострения заболевания (таблица 11).

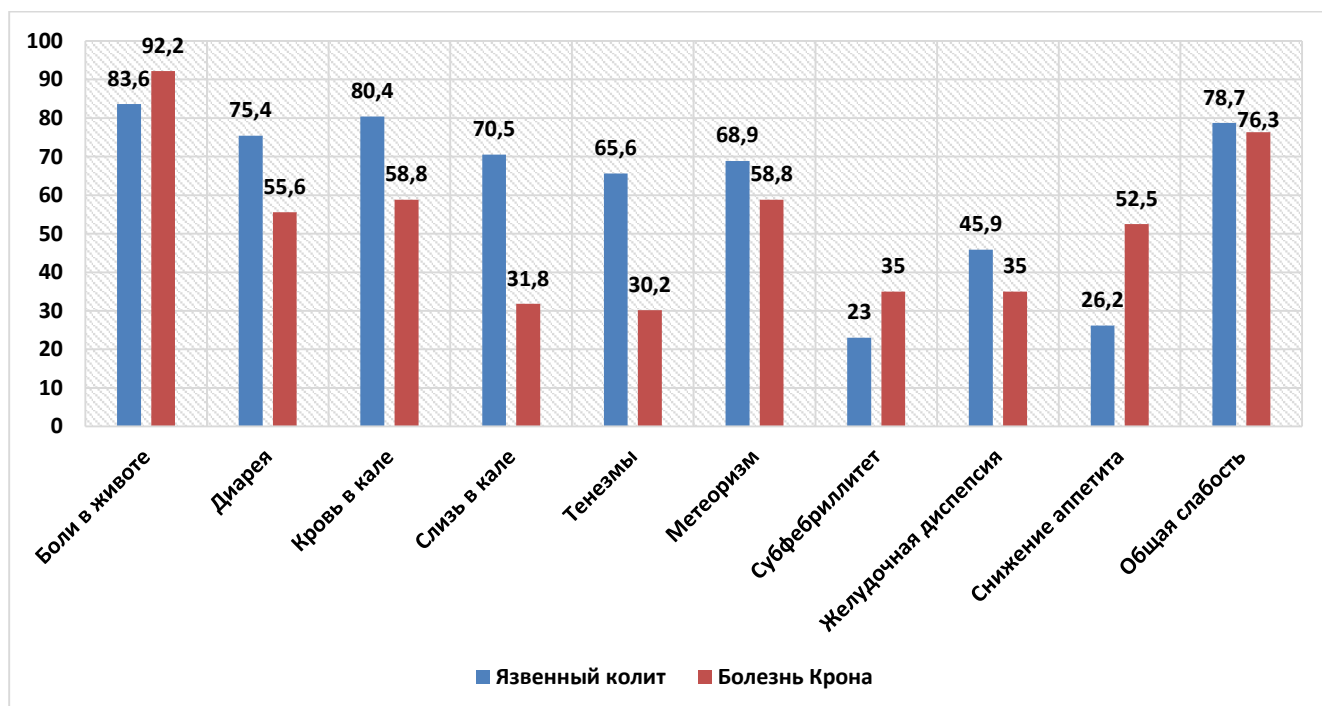
**Таблица 11 – Симптомы текущей атаки ВЗК**

Симптом	Болезнь Крона (n=63)	Язвенный колит (n=61)	Сравнение
Боль в животе	58 (92,1%)	51 (83,6%)	$p=0,149$
Диарея	35 (55,6%)	46 (75,4%)	<b><math>p=0,020</math></b>
Слизь в кале	20 (31,7%)	43 (70,5%)	<b><math>p&lt;0,001</math></b>
Кровь в кале	37 (58,7%)	49 (80,3%)	<b><math>p=0,009</math></b>
Тенезмы	19 (30,2%)	40 (65,6%)	<b><math>p&lt;0,001</math></b>
Общая слабость	48 (76,2%)	48 (78,7%)	$p=0,739$
Желудочная диспепсия	17 (27,0%)	28 (45,9%)	<b><math>p=0,029</math></b>
Лихорадка	22 (34,9%)	14 (23,0%)	$p=0,142$
Снижение аппетита	33 (52,4%)	16 (26,2%)	<b><math>p=0,003</math></b>
Метеоризм	37 (58,7%)	42 (68,9%)	$p=0,241$

*Примечание: n – количество пациентов; p – статистическая значимость различий (различия значимы при  $p<0,05$ )*

При анализе клинической картины на основании жалоб пациентов было установлено, что при ЯК среди симптомов обострения преобладали боли в животе, которые отметили 51 (83,6%) пациент, сопровождались учащением стула у 46 (75,4%) пациентов, с примесью крови – у 49 (80,4%), и слизи у 43 (70,5%); тенезмы и метеоризм отметили также большинство пациентов: 40 (65,6%) и 42 (68,9%) человека соответственно. Общая слабость различной степени выраженности была выявлена у подавляющего числа пациентов – 48 (78,7%), симптомы желудочной

диспепсии отметила половина больных – 28 человек (45,9%). При объективном обследовании повышение температуры выше 37 градусов по Цельсию выявлено у каждого четвертого – 14 (23%) пациента с ЯК. Таким образом, выявлено, что при ЯК для 2/3 пациентов характерна типичная для данной нозологии клиническая картина обострения, однако с большой частотой болевого абдоминального синдрома. Другие исследователи описывают боль в животе при ЯК лишь в половине случаев обострения заболевания [4, 8, 11, 22, 44]. При БК в клинической картине обострения у подавляющего большинства пациентов – 58 человек (92,2%) на первое место также выступал абдоминальный болевой синдром различной интенсивности и локализации, а также общая слабость – 48 (76,3%), около половины пациентов отмечали наличие диареи (55,6%), метеоризма (58,8%), крови в стуле (58,8%), при этом стул со слизью и тенезмы выявлены только у 1/3 пациентов: 20 (31,8%) и 19 (30,2%) человек соответственно. У каждого четвертого пациента с БК имела место желудочная диспепсия – 17 (27%), в трети случаев – 22 (35%) регистрировалась лихорадка. Обобщенные данные по основным кишечным симптомам при обострении ВЗК представлены на рисунке 3.



**Рисунок 3 – Симптомы текущего обострения заболевания**



Таким образом, при БК обострение заболевания у большинства пациентов также протекало с типичной клинической картиной, в которой преобладал абдоминальный болевой синдром различной локализации и интенсивности, особенностью стала высокая частота выявления при обострении жидкого стула с патологическими примесями более чем у половины пациентов в исследованной группе. По данным ряда исследований данные симптомы характерны лишь для трети пациентов [4, 8, 11, 22, 44].

### Внекишечные проявления ВЗК

На следующем этапе исследования проводился поиск внекишечных симптомов ВЗК. По результатам работы внекишечные проявления были выявлены у каждого пятого пациента (21,3%) с язвенным колитом в виде артралгий, и это было наиболее частым внекишечным проявлением при данной болезни. Кроме этого, у единичных пациентов были выявлены поражение кожи и слизистых оболочек (таблица 12).

**Таблица 12 – Внекишечные проявления ВЗК**

Симптом	Болезнь Крона (n=63)	Язвенный колит (n=61)	Сравнение
Артропатии (артралгия или артрит)	11 (17,5%)	13 (21,3%)	p=0,587
Узловатая эритема	3 (4,8%)	2 (3,2%)	p=0,650
Афтозный стоматит	4 (6,4%)	1 (1,6%)	p=0,175
Поражение глаз	2 (3,2%)	3 (4,9%)	p=0,631
Псориаз	5 (7,9%)	1 (1,6%)	p=0,101
<i>Примечание: n – количество пациентов; p – статистическая значимость различий (различия значимы при p&lt;0,05)</i>			

При БК также каждый пятый пациент имел внекишечное проявление болезни, при этом их спектр был более широк: поражение суставов по типу артралгий выявлено у 11 человек (17,5%), афтозный стоматит наблюдался у 4 пациентов (6,4%), кожные проявления в виде узловатой эритемы у 3 пациентов (4,8%) и у 5 пациентов (7,9%) имел место псориаз. Полученные результаты сопоставимы с данными, приведенными в других исследованиях [22, 33, 44].

## Осложнения ВЗК

Осложнения ВЗК также являются важной характеристикой тяжести течения болезни, в исследовании проведен их анализ. Обобщенные сравнительные данные по развитию осложнений при ЯК и БК отражены в таблице 13.

**Таблица 13 – Осложнения ВЗК**

Осложнение		Болезнь Крона (n=63)	Язвенный колит (n=61)	Сравнение
Анемия	Легкая	17 (27,0%)	9 (14,8%)	p=0,410
	Средняя	7 (11,1%)	7 (11,5%)	
	Тяжелая	2 (3,2%)	2 (3,3%)	
Белковая недостаточность		8 (12,7%)	5 (8,2%)	p=0,431
Анальная трещина		5 (7,9%)	0 (0%)	<b>p=0,016</b>
Стриктуры		18 (28,6%)	1 (1,6%)	<b>p&lt;0,001</b>
Парапроктит		8 (12,7%)	0 (0%)	<b>p=0,004</b>
Свищи		27 (42,9%)	0 (0%)	<b>p&lt;0,001</b>
Кишечная непроходимость		9 (14,3%)	0 (0%)	<b>p=0,002</b>
Кишечное кровотечение		3 (5,7%)	7 (11,5%)	p=0,248
<i>Примечание: n – количество пациентов; p – статистическая значимость различий (различия значимы при p&lt;0,05)</i>				

Кишечные осложнения ЯК проявлялись кишечным кровотечением у 7 пациентов (11,5%), токсическая дилатация ободочной кишки не была зарегистрирована ни у одного из пациентов в исследованной выборке. Системные осложнения ЯК диагностированы в виде белковой недостаточности у 5 (8,2%) человек, гипохромная анемия выявлена у 18 (29,5%) пациентов: 9 человек (14,8%) имели постгеморрагическую железодефицитную анемию легкой степени тяжести, 7 (11,5%) – средней, 2 (3,3%) – тяжелой.

БК является потенциально более тяжелым заболеванием, чем ЯК, в том числе ввиду развития тяжелых инвалидизирующих осложнений. Среди них анемия регистрировалась у 26 (41,3%) больных: у 17 (27%) человек – легкой степени тяжести, у 7 (11,1%) – средней и у 2 (3,2%) пациентов – тяжелой степени. Белковая недостаточность имела место у 8 (12,7%) пациентов. Среди кишечных осложнений БК наиболее часто выявлялись свищи различной локализации, которые были выявлены у 27 (42,9%) пациентов в изученной выборке, стриктуры имелись у четверти пациентов – 18 (28,6%), и у 9 (14,3%) человек в анамнезе имела место

кишечная непроходимость. К более редким осложнениям БК относились анальные трещины в анамнезе, которые были зарегистрированы у 5 (7,9%) пациентов и кишечное кровотечение, которое перенесли лишь 3 (5,7%) человека с БК.

При анализе наличия гормональной зависимости у пациентов с ВЗК было установлено, что таковая имела только у 3 (4,9%) пациентов с ЯК и 11 (17,5%) с БК ( $p=0,027$ ), при этом была выявлена значимая корреляция между наличием гормональной зависимости и нарушением схемы лечения ( $r=0,40$ ).

Последние исследования болезни Крона определили прогностические факторы, обуславливающие высокую потребность пациентов в последующем хирургическом вмешательстве. В настоящее время, к ним относят: наличие терминального илеита, стриктурирующего фенотипа или наличие свищей, а также возраст до 40 лет при постановке диагноза [81, 82, 169]. При язвенном колите факторами, способствующими увеличению вероятности последующей колэктомии в течение первых 10 лет после постановки диагноза, являются ускорение СОЭ  $>30$  мм/ч и наличие тотального колита [11, 80].

Наше исследование показало, что малые оперативные вмешательства в связи с поражением кишечника были проведены лишь у единичных пациентов с ЯК, тотальная колэктомия не была проведена ни в одном из случаев. В отличие от этого, БК привела к оперативному вмешательству у каждого третьего пациента ( $p<0,001$ ) – 22 (35%) человека, из которых 7 (11,1%) перенесли гемиколонэктомию, 2 (3,2%) – резекцию тонкой кишки, 3 (4,8%) – правостороннюю гемиколонэктомию с резекцией терминального отдела подвздошной кишки и 1 пациент перенес резекцию желудка с последующей операцией по поводу спаечной болезни; 8 (12,7%) пациентов с болезнью Крона перенесли различные типы операций по иссечению, дренированию и ушиванию свищей, абсцессов и парапроктитов. При анализе ранее обозначенных факторов риска оперативных вмешательств было выявлено, что в исследованной выборке все прооперированные пациенты с

болезнью Крона имели тот или иной фактор прогноза неблагоприятного течения заболевания.

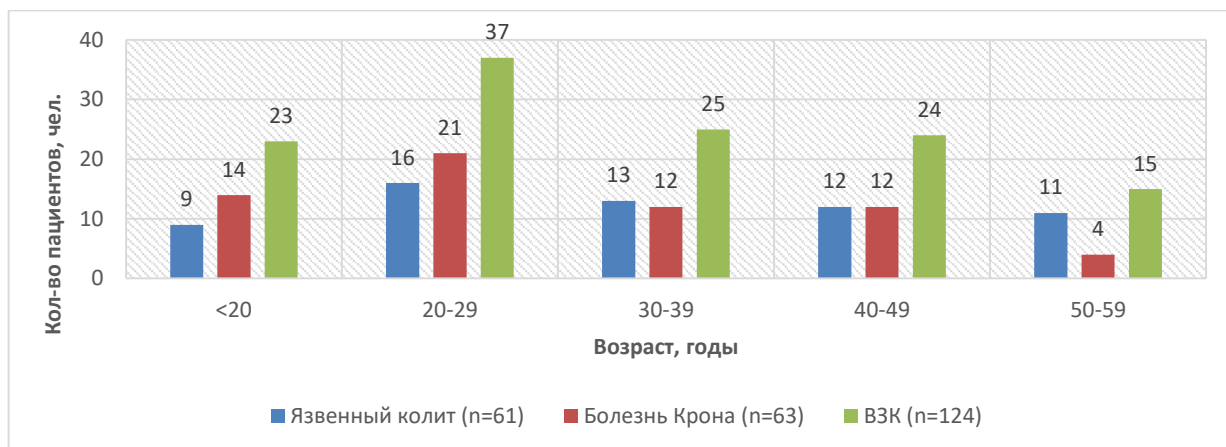
ВЗК – хронические заболевания, сопровождающиеся существенным снижением или утратой трудоспособности. В результате исследования выявлено, что у пациентов, при язвенном колите каждый десятый больной имел группу инвалидности: у 2 (3,3%) – 3 группа и у 4 (6,6%) – 2 группа. Болезнь Крона несомненно является более инвалидизирующим заболеванием: так практически в половина больных – 29 (46,1%) человек в изученной выборке имела ту или иную группу инвалидности ( $p < 0,001$ ).

### **3.1.2 Исследование модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития и неблагоприятного течения ВЗК**

Классификация в зависимости от возраста появления первых симптомов ЖК имеет значение для определения характера течения заболевания и определяет тактику лечения пациентов, в том числе потребность в раннем назначении биологической терапии, так по данным ряда авторов у молодых пациентов с ЖК, имеет место более агрессивное течение с необходимостью назначения биологической терапии, в то время как при развитии заболевания после 40 лет, болезнь протекает мягче, с меньшей потребностью в оперативном вмешательстве [11]. Медианный возраст дебюта заболевания в группе ЖК составил 35 (25; 47) лет, при этом у 3 (4,9%) исследуемых дебют приходился на возраст до 16 лет. Большинство – 35 (57,3%) человек в группе ЖК имели дебют заболевания в возрасте от 16 до 40 лет ( $p = 0,159$ ), и 23 (37,8%) пациента – в возрасте после 40 лет.

В группе пациентов с болезнью Крона медианный возраст дебюта составил 27 (20; 40) лет ( $p < 0,001$ ): у 12 (19,1%) больных дебют приходился на возраст до 16 лет, основная часть пациентов – 38 (60,4%) человек отметили первые симптомы болезни в возрасте от 16 до 40 лет и только 13 (20,5%) человек после 40 лет (рисунок 4). Таким образом, у большинства пациентов с ЖК возраст дебюта приходился на период 20-40 лет, при ЖК – 25-47 лет, что сопоставимо с данными, полученными при популяционных исследований других регионов России [4, 11,

33]. Выявлено, что в Томском регионе высока доля раннего дебюта БК – практически у каждого пятого от всей изученной выборки, что в дальнейшем может быть ассоциировано с тяжелым течением заболевания, сложностями в подборе терапии [5, 137].



**Рисунок 4 – Распределение по возрасту дебюта ВЗК**

Для оценки вклада средовых факторов на течение ВЗК уточнялся ряд социо-демографических и анамнестических данных, среди которых учитывали как модифицируемые факторы: место проживания, полученное образование, курение, так и немодифицируемые: пол, сведения об отягощенной наследственности по аутоиммунным заболеваниям, в т.ч. по ВЗК, наличие у самих пациентов прочих иммунных болезней. Отдельным пунктом уточнялись факторы, которые пациенты рассматривали в качестве триггеров текущего обострения: влияние длительной инсоляции, нарушение привычной диеты, наличие стрессовой ситуации, как острой, так и затяжной, течение острого респираторного заболевания, и нарушение назначенной базисной схемы терапии. Полученные результаты отражены в таблице 14.

В результате выявлено, что среди исследованной выборки полученное образование значимо не влияло на течение болезни ни при ЯК, ни при БК. В обеих группах преобладали жители города, при этом проживание в городской среде несло потенциально более высокий риск развития обострения ВЗК, особенно для ЯК, где доля жителей города составила 4/5 от изученной выборки (49 человек (80,3%)). При

БК проживание в городе было сопряжено с наличием у пациентов ряда других аутоиммунных заболеваний, что отражает важность экологических факторов в течении иммунных болезней.

**Таблица 14 – Средовые факторы при ВЗК**

Параметр		Болезнь Крона (n=63)	Язвенный колит (n=61)	Сравнение
Возраст пациента, лет		34 (23; 50)	41 (30; 54)	<b>p=0,017</b>
Пол	Мужской	32 (50,8%)	26 (42,6%)	p=0,362
	Женский	31 (49,2%)	35 (57,4%)	
Место проживания	Село	22 (34,9%)	12 (19,7%)	p=0,057
	Город	41 (65,1%)	49 (80,3%)	
Образование	Не известно	3 (4,8%)	4 (6,6%)	p=0,734
	Высшее	24 (38,1%)	22 (36,1%)	
	Средне-специальное	14 (22,2%)	19 (31,1%)	
	Среднее	14 (22,2%)	11 (18,0%)	
	Неполное высшее	8 (12,7%)	5 (8,2%)	
Отягощенная наследственность по ВЗК		0 (0,0%)	6 (9,8%)	<b>p=0,011</b>
Отягощенная наследственность по аутоиммунным заболеваниям		1 (1,6%)	5 (8,2%)	p=0,086
Иные аутоиммунные заболевания в анамнезе		9 (14,3%)	0 (0%)	<b>p=0,002</b>
Курение		9 (14,3%)	9 (14,8%)	p=0,941
Провоцирующие факторы текущего обострения				
Инсоляция		0 (0,0%)	5 (8,2%)	<b>p=0,020</b>
Погрешность в питании		3 (4,8%)	5 (8,2%)	p=0,436
Стресс		10 (15,9%)	25 (41,0%)	<b>p=0,002</b>
Нарушение приверженности к лечению		7 (11,1%)	6 (9,8%)	p=0,817
ОРВИ		5 (7,9%)	4 (6,6%)	p=0,767
<i>Примечание: n – количество пациентов; p – статистическая значимость различий (различия значимы при <math>p &lt; 0,05</math>); Me – медиана; Q1; Q3 – нижний; верхний квартили.</i>				

Отягощенный наследственный анамнез по аутоиммунным заболеваниям чаще сопутствовал развитию ЯК и имел место у 5 пациентов (8,2%). В группе БК кишечное воспаление у каждого 7 пациента (14,3%) сочеталось с наличием ряда других аутоиммунных заболеваний, в отличие от ЯК, где пациенты не имели аналогичных взаимосвязей. Подобные результаты могут свидетельствовать о несомненной роли генетической предрасположенности в развитии и

прогрессировании ВЗК, однако механизмы запуска ЯК и БК предположительно идут по различным путям, обуславливая дисрегуляцию иммунного ответа.

Психоэмоциональный стресс как провоцирующий фактор при ЯК был одним из наиболее ключевых предикторов обострения, его отмечали практически половина пациентов в исследованной выборке (25 человек - 41%). При БК стресс как фактор обострения был характерен лишь для каждого 6 пациента (15,9%). Показано, что влияние стресса на обострение чаще отмечали пациенты, являвшиеся активными курильщиками, при этом для них была характерна большая распространенность кишечного воспаления.

Факт активной инсоляции, спровоцировавшей обострение имелся только у 5 пациентов с ЯК, и составил 8,2% от всей выборки. ОРВИ в равной степени предшествовали обострению заболевания как при ЯК, так и при БК, и был выявлен у каждого десятого пациента. Такие же результаты были получены при оценке роли приверженности к лечению: около 10% пациентов в обеих группах отмечали нарушение схемы лечения как фактор, спровоцировавший развитие обострения болезни.

Активными курильщиками являлись в равной степени по 9 пациентов в каждой выборке, т.е. практически 15%. Характер и особенности питания не вносили существенного вклада в развитие и обострение ВЗК. Таким образом, внешнесредовые факторы несут несомненную роль в течении ЯК и БК, и их совокупность утяжеляет течение данных болезней.

### **3.1.3 Характеристика лабораторных показателей у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона**

#### **Фекальный кальпротектин**

Определение фекального кальпротектина у пациентов с ВЗК позволило неизвизивным методом определить интенсивность кишечного воспаления, данный маркер определялся лишь у части 1/3 пациентов исследуемой выборки. Результаты отображены в таблице 15.

**Таблица 15 – Уровень фекального кальпротектина у пациентов с ВЗК в сравнении с контрольной группой**

Показатель	Описание			Сравнение	
	Контроль	Болезнь Крона	Язвенный колит	М/гр.	Внутри/г р.
	n=40	n=20	n=20		
Кальпротектин мкг/г	39,5 (24,8; 50,0)	178,5 (153,5; 261,0)	209,5 (90,8; 353,3)	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p<sub>1</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3</sub>=0,779</b>
Примечание: n – количество пациентов; p – статистическая значимость различий (различия значимы при p<0,05): p <sub>1</sub> – сравнение контроля с БК; p <sub>2</sub> – сравнение контроля с ЯК; p <sub>3</sub> – сравнение БК с ЯК. Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квартили.					

Корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязей между повышением уровня фекального кальпротектина и особенностями течения ВЗК, результаты отражены в таблице 16.

**Таблица 16 – Корреляционный анализ параметров клинического течения ВЗК с уровнем фекального кальпротектина**

Параметр	БК (n=20)		ЯК (n=20)	
	корреляция (r)	p	корреляция (r)	p
Возраст	-0,322	0,227	-0,258	0,272
Пол	0,166	0,336	0,284	0,225
Отягощенная наследственность по ВЗК	-0,039	0,871	<b>-0,449</b>	<b>0,047</b>
Иные аутоиммунные заболевания в анамнезе	0,072	0,762	<b>0,449</b>	<b>0,047</b>
Связь со стрессом	0,206	0,383	0,018	0,941
Связь в погрешностью в диете	-0,259	0,270	0,012	0,959
Связь с приверженностью к терапии	0,109	0,646	<b>-0,462</b>	<b>0,040</b>
Связь с инсоляцией	0	0	-0,255	0,278
Связь с ОРВИ	0,199	0,400	<b>-0,474</b>	<b>0,035</b>
Курение	0,250	0,289	0,020	0,934
Возраст дебюта	-0,250	0,287	-0,219	0,353
Индекс активности	<b>0,563</b>	<b>0,010</b>	<b>0,761</b>	<b>&lt;0,001</b>
Стаж болезни	-0,285	0,224	-0,295	0,206
Протяженность поражения	0,265	0,260	0,154	0,518
Внекишечные	0,152	0,523	0,087	0,716
Осложнения	-0,381	0,097	<b>0,609</b>	<b>0,004</b>
Операции	-0,477	0,033	<b>0</b>	<b>0</b>
Инвалидность по ВЗК	-0,157	0,507	-0,378	0,100
Примечание: n – количество пациентов; r – степень корреляции; p – статистическая значимость (различия значимы при p<0,05).				

При БК только индекс активности заболевания напрямую коррелировал с уровнем ФК (r=0,56, p=0,01), что вновь доказало важность данного маркера в качестве способа оценки тяжести поражения кишечника. При язвенном колите

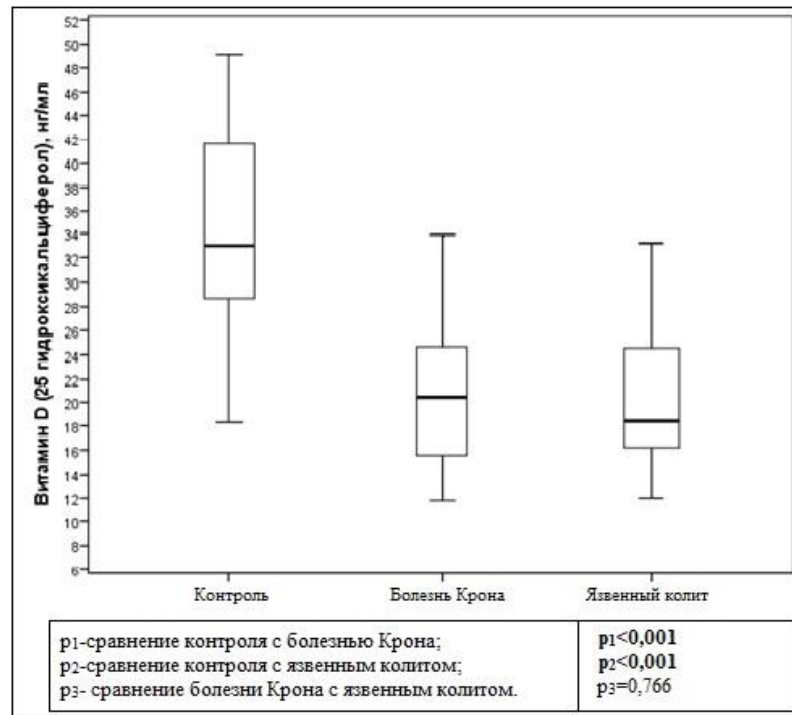


также были выявлены прямые корреляции высокой степени уровня ФК с тяжестью атаки болезни ( $r=0,76$ ,  $p<0,001$ ). Кроме этого уровень ФК при ЯК показал прямые корреляционные связи с наличием у пациента иных аутоиммунных заболеваний ( $r=0,45$ ,  $p=0,047$ ) и развитием осложнений ( $r=0,61$ ,  $p=0,004$ ). Таким образом, наличие у пациента аутоиммунных заболеваний помимо язвенного колита, требует более внимательного контроля за течением болезни и уровнем ФК.

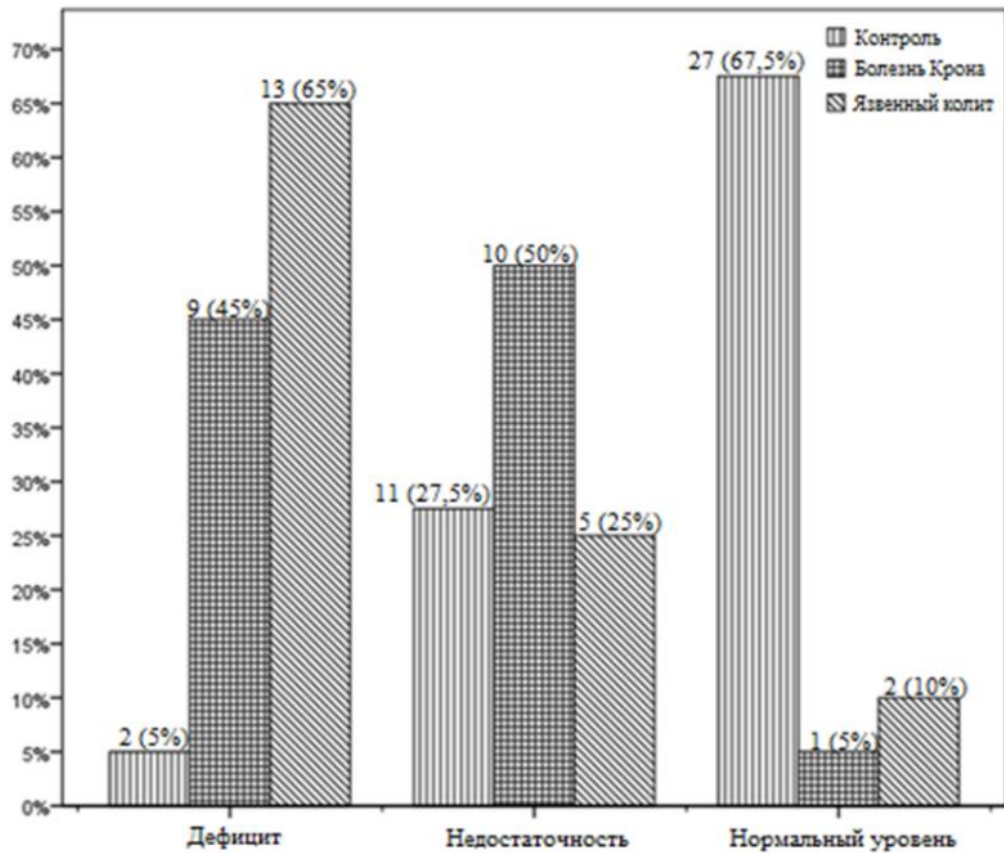
### **Витамин D**

Отдельно в качестве предполагаемого предиктора предрасположенности к ВЗК и более тяжелому течению болезни, проведено исследование уровня витамина D (25-гидроксикальциферола) в сыворотке крови пациентов с ВЗК в сравнении со здоровыми добровольцами ( $n=40$ ). Данный маркер был изучен у 20 человек из группы ЯК и БК. Медианный уровень витамина D при БК составил 20,43 (15,53; 24,68), при ЯК 18,40 (15,85; 25,33), в группе контроля 32,99 (28,71; 42,05) ( $p<0,001$ ) (рисунок 5). Дефицит витамина D при ВЗК был значительно более выражен, чем в контрольной группе. При этом наибольшее снижение уровня витамина D было выявлено в группе ЯК. Дефицит витамина D при болезни Крона и язвенном колите был выявлен у 45% и 65% пациентов, при этом лишь 5% пациентов в контрольной группе имели дефицитный уровень витамина D в сыворотке крови ( $p<0,001$ ). Результаты исследования уровня витамина D при ВЗК отражены на рисунке 6.

При этом для ЯК уровень витамина D показал связь с клинической активностью болезни ( $r=0,747$ ;  $p<0,001$ ) и развитием осложнений ЯК ( $r=0,464$ ;  $p=0,04$ ). Дефицит витамина D выявлен у 65% пациентов с БК и был ассоциирован с тяжелым обострением заболевания ( $r=0,332$ ;  $p=0,04$ ), остальные параметры течения болезни подобных ассоциаций не показали.



**Рисунок 5 – Диаграмма размаха уровня витамина D при ЯК и БК в сравнении с контрольной группой**



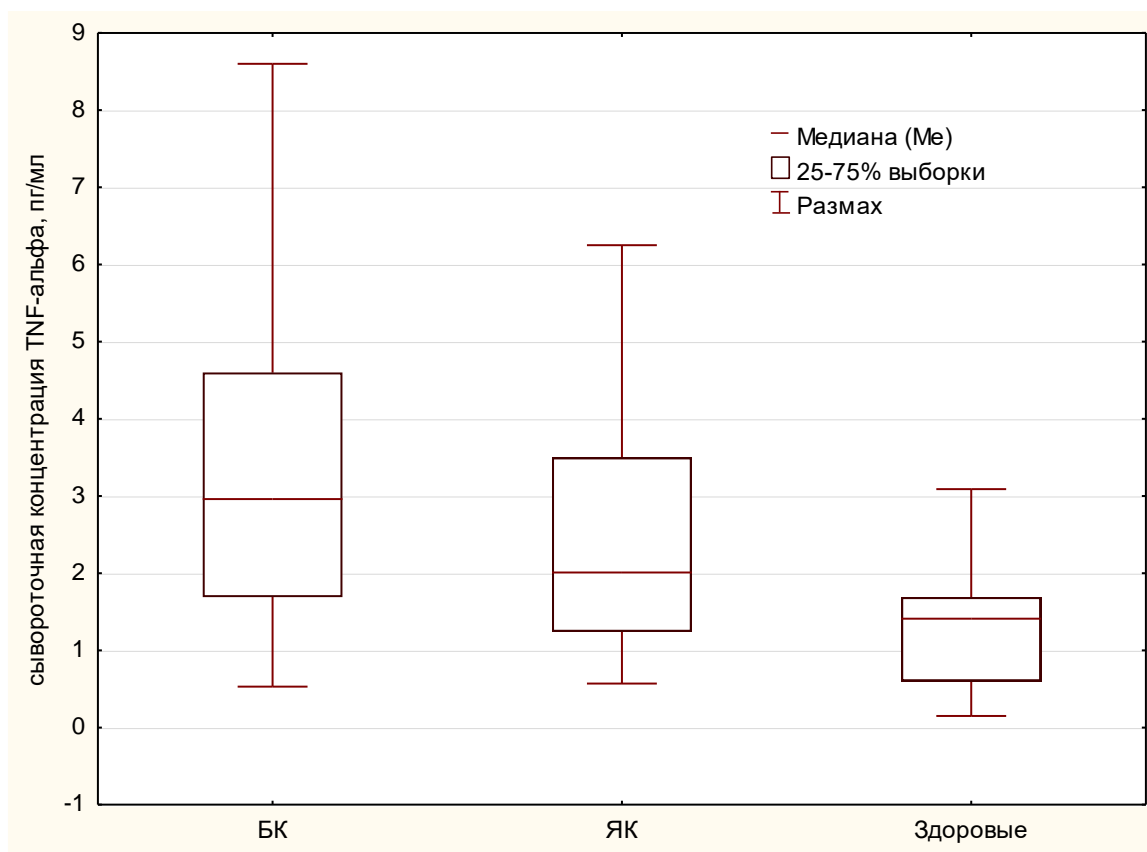
**Рисунок 6 – Распределение по степени тяжести дефицита витамина D при ВЗК в сравнении с контрольной группой**

В изученной выборке уровень витамина D при ВЗК был напрямую связан с активностью обострения, полученные данные сопоставимы с другими исследователями [201], однако уточнить степень влияния данного параметра на течение ЯК и БК предстоит в дальнейших исследованиях.

### 3.1.4 Исследование параметров системы TNF- $\alpha$ у пациентов с ВЗК

Учитывая, что подавляющее число иммунорегуляторных эффектов при ВЗК опосредовано цитокинами, лежащими в основе передачи химических сигналов, которыми в макроорганизме регулируются морфогенез, регенерация тканей и иммунный ответ, в исследование был включен анализ сывороточной концентрации TNF- $\alpha$  и его генетического полиморфизма G-308A.

Медианный уровень сывороточной концентрации провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  при БК составил 2,96 (1,69; 4,60) пг/мл ( $p < 0,001$ ), при ЯК 2,01 (1,24; 3,50) пг/мл ( $p = 0,042$ ), в контрольной группе 1,41 (0,60; 1,69) пг/мл (рисунок 7), что еще раз подтверждает роль данного цитокина в реализации воспалительных заболеваний кишечника.



**Рисунок 7 – Диаграмма размаха уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови при ВЗК в сравнении с группой контроля**

При ЯК была установлена прямая корреляционная связь между сывороточным уровнем TNF- $\alpha$  и уровнем индекса активности DAI, который соответствует тяжести текущей атаки ( $r=0,333$ ,  $p=0,004$ ). При БК также отмечалась аналогичная взаимосвязь с активностью заболевания по индексу Беста (CDAI) ( $r=0,404$ ,  $p=0,04$ ). Кроме этого выявлена минимальная прямая корреляция между концентрацией TNF- $\alpha$  и протяженностью поражения кишечника при язвенном колите ( $r=0,288$ ,  $p=0,01$ ), а также с наличием анемии различной степени выраженности ( $r=0,366$ ,  $p=0,009$ ). Таким образом в данном исследовании была установлена прямая связь между сывороточным уровнем TNF- $\alpha$  и тяжестью течения как язвенного колита, так и болезни Крона.

Ранее в исследованиях было установлено, что генотипы G/A и A/A для гена *TNF- $\alpha$*  G-308A несут повышенный риск развития аутоиммунных заболеваний, в том числе ВЗК [27, 62, 196]. Частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов G-308A гена *TNF- $\alpha$*  изученной выборки пациентов с ВЗК представлены в таблице 17.

**Таблица 17 – Частота аллелей и генотипов полиморфных вариантов (G-308A) гена *TNF- $\alpha$*  при ВЗК в сравнении с группой контроля**

Полиморфизм	Генотипы и аллели	Язвенный колит			Болезнь Крона			Контрольная группа	
		n	Частота, %	p	n	Частота, %	p	n	Частота, %
Ген <i>TNF-<math>\alpha</math></i> G-308A	G/G	51	83,61	0,22	37	58,73	<0,001	37	92,5
	G/A	9	14,75	0,75	20	31,75	0,004	3	7,5
	A/A	1	1,64	<0,001	6	9,52	<0,001	0	0
	A	11	9,02	0,76	32	25,4	0,001	3	3,75
	G	111	90,98	0,16	94	74,6	0,001	77	96,25

Примечание: n – количество пациентов; p – статистическая значимость различий в сравнении с контрольной группой (различия значимы при  $p<0,05$ )

Мы проанализировали особенности клинического течения ВЗК в двух группах пациентов: с наличием патологического аллеля «А» гена *TNF- $\alpha$*  (G-308A) и с нормальным вариантом этого гена. При анализе полученных данных выявлено, что в изученной выборке ЯК для подавляющего большинства пациентов ( $n=51$ ; 83,61%) характерно наличие физиологического генотипа, при этом аллель «А» гена *TNF- $\alpha$*  (G-308A) определен лишь у каждого десятого пациента ( $n=10$ ; 16,39%), что

сопоставимо частотой выявления в контрольной группе (n=3; 7,5%). Схожие данные получены в исследованиях других регионах России (Рязань, Новосибирск) [8, 52]. В группе контроля гомозиготных вариантов по патологическому аллелю «А» гена *TNF-α* (G-308A) выявлено не было.

При БК патологические варианты G/A и A/A полиморфизма G-308A гена *TNF-α* были выявлены практически у половины пациентов (n=26; 41,27%) изученной выборки, в 6 раз выше в сравнении с группой контроля. Полученные данные могут свидетельствовать о значимости носительства патологического аллеля «А» гена *TNF-α* (G-308A) в развитии болезни Крона.

На следующем этапе был проведен анализ ассоциаций полиморфизма G-308A гена *TNF-α* с клиническими особенностями течения язвенного колита и болезни Крона, такими как тяжесть и характер течения заболевания, возраст дебюта болезни, наличие осложнений и внекишечных проявлений (таблица 18).

**Таблица 18 – Параметры течения ВЗК в связи с частотой распределения полиморфных генотипов G -308A гена *TNF-α***

Группа наблюдения		Язвенный колит						Болезнь Крона					
		G/G		G/A		A/A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Дебют заболевания	До 16 лет	3	4,92	0	0	0	0	0	0	6	9,52	6	9,52
	От 16 до 40 лет	27	44,26	8	13,11	0	0	4	6,35	11	17,46	23	36,51
	После 40 лет	21	34,43	1	1,64	1	1,64	2	3,17	3	4,76	8	12,7
Тяжесть атаки	Ремиссия	2	3,28	0	0	0	0	0	0	4	6,35	3	4,76
	Легкая	21	34,43	1	1,64	0	0	4	6,35	6	9,52	11	17,46
	Среднетяжелая	23	37,7	4	6,56	0	0	1	1,59	7	11,11	22	
	Тяжелая	5	8,2	4	6,56	1	1,64	1	1,59	3	4,76	1	1,59
Характер течения	Острое, впервые возникшее	7	11,47	1	1,64	1	1,64	0	0	8	12,7	6	9,52
	Непрерывно рецидивирующее	10	16,39	2	3,28	0	0	5	7,94	4	6,35	13	20,63
	Хроническое рецидивирующее	34	55,74	6	9,84	0	0	1	1,59	8	12,7	18	28,57
Осложнения		15	24,59	6	9,84	1	1,64	6	9,52	10	15,87	25	39,68
Внекишечные проявления		2	3,28	2	3,28	1	1,64	1	1,59	4	6,35	7	11,11
<i>Примечание: n – количество пациентов</i>													

Обработка результатов показала, что при проведении корреляционного анализа значимых связей между возрастом развития ВЗК и полиморфизмом G-308A гена *TNF-α* обнаружено не было.

Корреляционный анализ выявил умеренную прямую корреляцию ( $r=0,424$ ) между наличием патологического аллеля «А» гена *TNF- $\alpha$*  (G-308A) и баллами по шкале Mayo в группе ЯК. Наличие аллеля «А» гена *TNF- $\alpha$*  (G-308A) в выборке ЯК характеризовалось более тяжелыми атаками болезни как в дебюте, так и при последующих обострениях заболевания. Наличие патологического аллеля «А» гена *TNF- $\alpha$*  (G-308A) при ЯК было ассоциировано с наличием анемии различной степени тяжести ( $r=0,348$ ;  $p<0,05$ ). В отличие от этого, при БК значимых связей между индексом активности и полиморфизмом G-308A гена *TNF- $\alpha$*  выявлено не было. Также корреляционный анализ не выявил ассоциаций между полиморфизмом *TNF- $\alpha$*  и наличием внекишечных проявлений или осложнений в группе БК.

## **3.2 ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ВЗК**

На следующем этапе работы было проведено комплексное исследование психоэмоционального статуса пациентов с ВЗК с помощью различных опросников.

### **3.2.1 Анализ личностных особенностей пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона при помощи опросника СМОЛ**

Для анализа личностных особенностей пациентов с ЯК и БК в сравнении с группой контроля использовался опросник СМОЛ. Среди опрошенных 5 человек с ЯК (9,8%), 4 человека (7,4%) с БК и 2 человека (5%) из группы контроля превысили допустимые баллы по шкале достоверности и их данные были исключены из анализа, так как подобные результаты тестирования в целом вызывают сомнения из-за намеренного искажения результатов самим испытуемым. В группе контроля 87,5% имели «гармоничный» тип профиля личности, соответствующий общепопуляционной норме, и всего 3 человека (7,5%) проявляли различные варианты «запредельных» особенностей личности. Анализ личностных особенностей группы контроля показал, что в подавляющем большинстве медиана показателей личностных характеристик находилась в пределах 50 Т-баллов и не имела выраженных пиков по отдельным шкалам, что соответствует данным здоровой выборки [19].

Медианный уровень по шкалам ипохондрии, депрессии, паранояльности и истерии как в группе ЯК, так и при БК превысил пороговое значение в 50-Т баллов, в отличие от контрольной группы (таблица 19).

При анализе выявлено, что более половины пациентов с БК – 39 (61,9%) человек имели гармоничный профиль личности. Пациенты, набравшие более 70-Т баллов были отнесены к одному из дисгармоничных типов личности (рисунок 8). Так при БК у 7 (11,11%) пациентов имелись признаки ипохондричной личности, что отражает их близость к астеноневротическому типу, для которого характерна эмоциональная значимость соматических ощущений: общее самочувствие,

**Таблица 19 – Личностные особенности пациентов с ВЗК в сравнении с контрольной группой**

Показатель СМОЛ	Описание			Сравнение	
	Контроль	Болезнь Крона	Язвенный колит	М/гр.	Внутри/гр.
	n=40	n=63	n=61		
Ипохондрия (Hs)	48,7 (43,8; 55,4)	53,7 (40,6; 62)	50,4 (39,7; 57,1)	p=0,187	
Депрессия (D)	43,5 (39,1; 53,7)	53,7 (46,2; 61,5)	53,5 (43,2; 61,1)	<b>p=0,001</b>	<b>p<sub>1</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2</sub>=0,018</b> p <sub>3</sub> =0,283
Истерия (Pd)	48,9 (46,0; 53,1)	53,1 (48,9; 61,3)	53,1 (46,7; 57,8)	<b>p=0,011</b>	<b>p<sub>1</sub>=0,003</b> p <sub>2</sub> =0,064 p <sub>3</sub> =0,407
Психопатия (Pd)	42,0 (35,6; 47,3)	43,6 (37; 55,7)	41,7 (37; 53)	p=0,350	
Паранояльность (Pa)	41,2 (36,2; 44,1)	51,2 (44,1; 61,3)	51,2 (41,2; 61,4)	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p<sub>1</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2</sub>&lt;0,001</b> p <sub>3</sub> =0,990
Психастения (Pt)	43,8 (25,4; 50,7)	47,9 (38,3; 59,7)	43,8 (25,9; 55,7)	p=0,068	
Шизоидность (Se)	42,0 (35,7; 49,2)	47 (34,8; 56,5)	42 (27,1; 53,4)	p=0,078	
Гипомания (Ma)	42,2 (37,1; 52,0)	52,1 (41,4; 57)	47 (36,9; 55,9)	p=0,124	

*Примечание: n – количество пациентов; p – статистическая значимость различий (различия значимы при p<0,05): p<sub>1</sub> – сравнение контроля с БК; p<sub>2</sub> – сравнение контроля с ЯК; p<sub>3</sub> – сравнение БК с ЯК. Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квартили.*

работоспособность, нарушение соматических функций, болевых ощущений. 6 (9,52%) человек с БК проявляли признаки депрессивной личности. У 5 (7,94%) пациентов из группы БК были выявлены черты паранойяльной личности, которая характеризуется склонностью к формированию сверхценных идей, недоверчивым отношением к лечению и стремлением рационалистически обосновать свое недоверие к медицине; и такое же число пациентов превысили порог в 70 Т-баллов по шкале психастении, для которой характерно конституциональная предрасположенность к возникновению тревожных реакций, которая устраняется путем формирования ограниченного поведения. У 4 (6,35%) лиц в группе БК определялись признаки шизоидного типа, общей чертой которого является



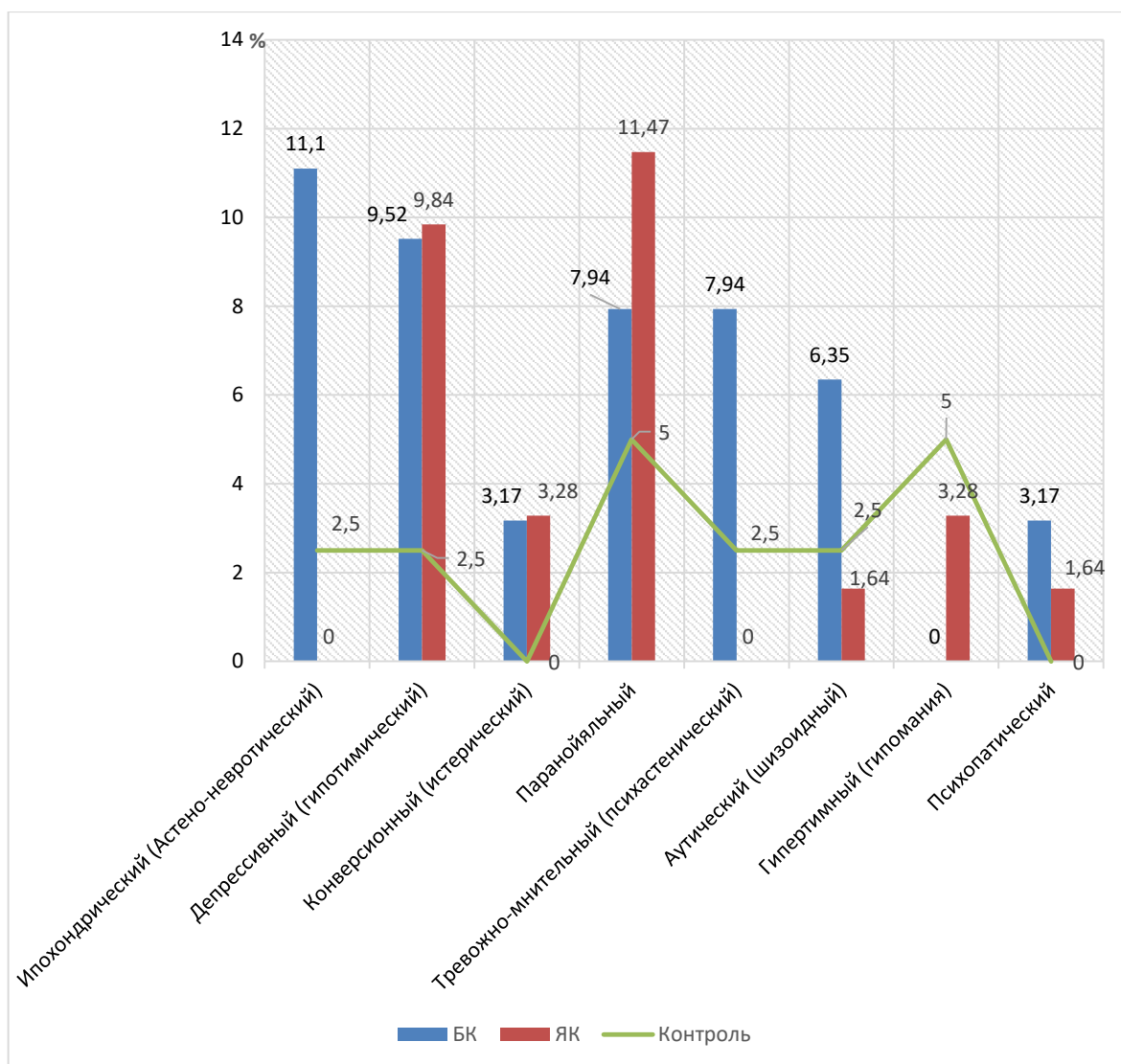
сочетание повышенной чувствительности с эмоциональной холодностью и отчужденностью в межличностных отношениях. Только по 2 (3,17%) человека с БК соответствовали признакам истерической и психопатической личности, согласно опроснику СМОЛ. Ни один пациент с БК не проявлял признаки выраженной гипомании (гипертимии).

Среди пациентов с БК, проявляющих запредельные особенности личности 9 человек (14,3%) имели сочетанную дисгармонию личности, набрав по двум и более шкалам СМОЛ более 70 Т-баллов.

Таким образом, только у 1/3 пациентов с болезнью Крона были выявлены патологические типы личности, которые были представлены широким спектром патологических состояний с преобладанием ипохондрии и депрессии.

При язвенном колите также большинство – 36 (59%) пациентов имели черты гармоничной личности. Из патологических типов преобладали признаки паранойяльной личности – у 7 (11,5%) испытуемых, около 6 (9,8%) пациентов были охарактеризованы как депрессивные, всего 2 (3,3%) человека проявляли склонность гипертимии, которая характеризуется дезадаптацией поведения, чрезмерно и плохо направленной активностью, эмоциональным возбуждением, раздражительностью, столько же человек имели признаки истерической личности. По 1 пациенту (1,64%) с ЯК показали черты психопатической личности, и имели признаки аутичного типа. Таким образом, также, как и при БК, около трети пациентов с язвенным колитом проявляли в себе черты дисгармонии личности и были представлены широким спектром патологических типов, при этом преобладали личности, склонные к паранойяльности и депрессии.

Обращает на себя внимание, что для пациентов с ЯК совсем не были характерны черты ипохондричной личности и психастении, в отличие от БК, где подобные типы профиля личности преобладали, что возможно связано с более тяжелым течением болезни Крона и частым развитием осложнений.



**Рисунок 8 – Типы дисгармонии личности при ВЗК в сравнении с контрольной группой**

На следующем этапе работы был проведен анализ корреляционных связей между течением болезни и особенностями личности пациента, для определения психических факторов, значимо влияющих на тяжесть ВЗК.

При БК исследуемые показатели личностные особенности по шкале СМОЛ не имели значимых корреляций с тяжестью атаки заболевания. Ипохондрия напрямую коррелировала с возрастом дебюта болезни ( $r=0,373$ ,  $p=0,003$ ), наличием инвалидности ( $r=0,308$ ,  $p=0,014$ ), и присутствием таких симптомов, как примесь крови в кале ( $r=0,352$ ,  $p=0,005$ ) и тенезмами ( $r=0,253$ ,  $p=0,045$ ). Парапроктиты в анамнезе также были ассоциированы с высоким баллом по шкале «ипохондрия» ( $r=0,328$ ,  $p=0,009$ ).

Высокие баллы по шкале «депрессия» были напрямую связаны с протяженностью поражения ЖКТ ( $r=0,259$ ,  $p=0,041$ ) и развитием осложнений БК ( $r=0,344$ ,  $p=0,006$ ), таких как парапроктиты ( $r=0,457$ ,  $p<0,001$ ), кишечная непроходимость ( $r=0,299$ ,  $p=0,017$ ) и свищи ( $r=0,464$ ,  $p<0,001$ ).

Выраженность истерии напрямую коррелировала с развитием диареи ( $r=0,338$ ,  $p=0,007$ ), и парапроктитами ( $r=0,399$ ,  $p=0,001$ ).

Развитие психопатии при БК имела прямую корреляционную связь со стажем болезни ( $r=0,429$ ,  $p<0,001$ ) и наличием оперативного лечения в анамнезе ( $r=0,313$ ,  $p=0,012$ ). И напротив обратно коррелировала с такими проявлениями заболевания как лихорадка ( $r=-0,300$ ,  $p=0,017$ ), метеоризм ( $r=-0,378$ ,  $p=0,002$ ), желудочная диспепсия ( $r=-0,27$ ,  $p=0,033$ ) и белковая недостаточность ( $r=-0,282$ ,  $p=0,025$ ).

Наличие высоких баллов по шкале «паранояльность» при БК коррелировало с проведением оперативного лечения в анамнезе ( $r=0,252$ ,  $p=0,048$ ), формированием кишечных стриктур ( $r=0,297$ ,  $p=0,018$ ). Обратная корреляционная связь была обнаружена с рядом симптомов обострения: наличием примесей слизи в кале ( $r=-0,29$ ,  $p=0,021$ ), лихорадки ( $r=-0,311$ ,  $p=0,013$ ), развитием желудочной диспепсии ( $r=-0,378$ ,  $p=0,002$ ). При БК баллы по шкале «паранояльность» также имели обратную корреляцию с наличием аллеля «А» гена *TNF- $\alpha$*  G-308A ( $r=-0,326$ ,  $p=0,009$ ).

Психастения при БК коррелировала с наличием: группы инвалидности ( $r=0,301$ ,  $p=0,018$ ), крови в кале ( $r=0,35$ ,  $p=0,005$ ), сниженного аппетита ( $r=0,362$ ,  $p=0,004$ ), парапроктитов ( $r=0,515$ ,  $p<0,001$ ) и свищей ( $r=0,285$ ,  $p=0,024$ ). По шкале «шизоидность» выявлены сходные корреляционные связи.

Высокие баллы по шкале «гипомания» при БК напрямую ассоциировались с наличием кровавой ( $r=0,422$ ,  $p=0,001$ ) диареи ( $r=0,341$ ,  $p=0,006$ ) и анальной трещиной в анамнезе ( $r=0,344$ ,  $p=0,008$ ).

Таким образом, при болезни Крона наибольшие связи с личностными особенностями пациентов показали такие симптомы как кровавая диарея, лихорадка, снижение аппетита, из осложнений наибольший вклад вносили парапроктиты, свищи и связанные с их развитием оперативные вмешательства.

При язвенном колите пациенты с такими личностными особенностями как шизоидность ( $r=0,34$ ,  $p=0,019$ ) и тревожность (психастения) ( $r=0,32$ ,  $p=0,016$ ) чаще всего характеризовались развитием тяжелого обострения. Кроме того, наличие дисгармоничного профиля личности при ЯК не было взаимосвязано со стажем заболевания.

Ипохондрия имела прямую корреляцию лишь с возрастом дебюта ЯК ( $r=0,308$ ,  $p=0,016$ ) и наличием аллеля «А» G-308A гена *TNF- $\alpha$*  ( $r=0,272$ ,  $p=0,034$ ). Депрессия ассоциировалась с болью в животе ( $r=0,331$ ,  $p=0,009$ ), снижением аппетита ( $r=0,28$ ,  $p=0,029$ ) и уровнем *TNF- $\alpha$*  в сыворотке крови ( $r=0,267$ ,  $p=0,038$ ) при ЯК. Была показана прямая корреляционная связь по шкале «истерия» с болью в животе ( $r=0,336$ ,  $p=0,008$ ) и уровнем *TNF- $\alpha$*  в сыворотке крови ( $r=0,288$ ,  $p=0,024$ ). Выявлены отрицательные корреляционные связи: невысокие баллы по шкале «истерия» были взаимосвязаны с наличием примесей крови в кале ( $r=-0,256$ ,  $p=0,047$ ), по шкале «гипомания» с общей слабостью ( $r=-0,304$ ,  $p=0,017$ ) и уровнем *TNF- $\alpha$*  в сыворотке крови ( $r=-0,319$ ,  $p=0,012$ ).

Следует отметить, что количество значимых корреляционных связей между характером течения и личностными особенностями пациентов при ЯК немногочисленное, при том, что медианный уровень по изученным шкалам сопоставим с БК. Это позволяет предположить, что характер течения БК более значимо влияет на дисгармонию личности пациента, чем при ЯК. При этом пациенты с ЯК исходно имеют более глубокие расстройства личностных характеристик и склонность к формированию дисгармоничного профиля личности.

### 3.2.2 Варианты невротических расстройств у пациентов с ВЗК

На следующем этапе работы с помощью опросника Александровича были определены варианты невротических расстройств у пациентов с ЯК и БК в сравнении с контрольной группой. При анализе было выявлено, что среди невротических расстройств у пациентов с ВЗК преобладали истерические расстройства, нарушения сна, трудности в социальных контактах и ипохондрические расстройства, по этим шкалам медианный уровень превышал средний показатель (таблица 21) и был статистически значимо выше, в сравнении с контрольной группой. Ипохондрия проявляется в чрезмерной озабоченности собственным здоровьем в целом, или функционированием какого-либо органа, или, реже, состоянием своих умственных способностей. Истерические расстройства характеризуются преувеличенным и наигранным выражением чувств, зачастую отличаются поверхностностью и неустойчивостью эмоциональных реакций, тенденцией к манипулятивному поведению в разнообразных эмоционально окрашенных ролях.

Обращает на себя внимание статистически значимое различие с контрольной группой по преобладанию дереализации, навязчивости и ипохондрических расстройств в обеих группах ВЗК, и для болезни Крона – психастении, несмотря на то, что по медианному показателю в данных шкалах результат остается на уровне пониженного показателя.

**Таблица 21 – Медианный уровень баллов по шкалам опросника Александровича**

Показатель Опросник Александровича	Описание			Сравнение	
	Контроль	Болезнь Крона	Язвенный колит	М/гр.	Внутри/гр.
	n=40	n=63	n=61		
Страх, фобии	20,4 (9,2; 31,6)	17,4 (4,1; 29,6)	27,6 (12,2; 38,3)	p=0,069	
Депрессивные расстройства	26,5 (8,2; 42,9)	32,7 (14,3; 59,2)	28,6 (16,3; 53,1)	p=0,158	
Беспокойство, напряжение	22,9 (11,4; 35,7)	22,9 (17,1; 37,9)	30 (15,8; 42,2)	p=0,334	

Нарушение сна	31,4 (3,3; 60,0)	34,3 (11,4; 62,9)	45,7 (24,3; 57,1)	p=0,128	
Истерические расстройства	34,7 (8,7; 54,1)	40,8 (16,3; 58,2)	41,9 (32,1; 59,7)	p=0,198	
Неврастенические расстройства	32,1 (13,0; 53,1)	37,5 (23,2; 53,6)	42,9 (21,4; 62,1)	p=0,308	
Сексуальные расстройства	13,3 (2,1; 37,2)	22,5 (8,2; 36,7)	25,5 (16,3; 43,4)	p=0,053	
Дереализация	7,1 (0,5; 21,4)	16,1 (14,3; 30,4)	23,3 (8,9; 35,7)	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p<sub>1</sub>=0,003</b> <b>p<sub>2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3</sub>=0,340</b>
Навязчивости	8,9 (0; 25,7)	23,2 (14,3; 41,1)	21,4 (14,3; 37,1)	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p<sub>1</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2</sub>=0,003</b> <b>p<sub>3</sub>=0,595</b>
Трудности в социальных контактах	24,3 (9,3; 48,6)	34,3 (22,9; 37,1)	34,3 (23,6; 54,3)	p=0,134	
Ипохондрические расстройства	23,8 (0; 47,4)	47,6 (28,6; 66,7)	40,5 (28; 61,9)	<b>p=0,002</b>	<b>p<sub>1</sub>=0,003</b> <b>p<sub>2</sub>=0,015</b> <b>p<sub>3</sub>=0,443</b>
Психастенические нарушения	22,4 (0,5; 34,2)	26,5 (14,3; 49)	24,5 (13,8; 44,9)	<b>p=0,031</b>	<b>p<sub>1</sub>=0,036</b> <b>p<sub>2</sub>=0,068</b> <b>p<sub>3</sub>=0,322</b>
Соматические нарушения	19,7 (5,7; 34,1)	19,9 (11,1; 27)	23,3 (11,9; 32,3)	p=0,309	
<i>Примечание: n – количество пациентов; p – статистическая значимость различий (различия значимы при p&lt;0,05): p<sub>1</sub> – сравнение контроля с БК; p<sub>2</sub> – сравнение контроля с ЯК; p<sub>3</sub> – сравнение БК с ЯК. Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квантили.</i>					

Корреляционный анализ показал, что при БК имелась прямая корреляционная связь между тяжестью атаки заболевания и выраженностью истерических ( $r=0,271$ ,  $p=0,05$ ) и сексуальных расстройств ( $r=0,391$ ,  $p=0,006$ ), а также страхом ( $r=0,311$ ,  $p=0,013$ ) и нарушением сна ( $r=0,364$ ,  $p=0,006$ ). Возраст дебюта болезни имел обратную корреляционную связь по таким шкалам как «беспокойство» ( $r=-0,315$ ,  $p=0,017$ ), «трудности в социальных контактах» ( $r=-0,377$ ,  $p=0,006$ ), и «навязчивость» ( $r=-0,348$ ,  $p=0,014$ ). Осложненное течение заболевания сопровождалось более выраженными депрессивными расстройствами ( $r=0,373$ ,  $p=0,006$ ) и беспокойством ( $r=0,281$ ,  $p=0,006$ ). Стаж заболевания, протяженность поражения ЖКТ и оперативное лечение в анамнезе не показали значимых корреляций с типами невротических расстройств при БК. При анализе симптомов болезни, наиболее связанных с невротическими расстройствами при БК, были определены: диарейный синдром, наличие в анамнезе парапроктитов и свищей. Так

учащение дефекации было напрямую взаимосвязано с нарушением сна ( $r=0,324$ ,  $p=0,016$ ), неврастением ( $r=0,464$ ,  $p<0,001$ ), сексуальными расстройствами ( $r=0,384$ ,  $p=0,005$ ), и страхом ( $r=0,391$ ,  $p=0,002$ ). Формирование у пациентов парапроктитов показало прямую корреляцию с подавляющим большинством показателей: депрессивные ( $r=0,408$ ,  $p=0,002$ ), истерические ( $r=0,359$ ,  $p=0,008$ ), сексуальные ( $r=0,369$ ,  $p=0,009$ ) и неврастенические ( $r=0,479$ ,  $p<0,001$ ) расстройства, беспокойство ( $r=0,278$ ,  $p=0,036$ ), нарушение сна ( $r=0,385$ ,  $p=0,004$ ), страх ( $r=0,358$ ,  $p=0,004$ ), ипохондрия ( $r=0,273$ ,  $p=0,043$ ), дереализация ( $r=0,487$ ,  $p<0,001$ ), навязчивость ( $r=0,369$ ,  $p=0,009$ ). Наличие свищей имело взаимосвязь с дереализацией ( $r=0,351$ ,  $p=0,011$ ), трудностями в социальных контактах ( $r=0,311$ ,  $p=0,030$ ) и ипохондрией ( $r=0,310$ ,  $p=0,027$ ). Среди неспецифичных симптомов наибольшую связь с развитием невротических расстройств показали желудочная диспепсия, лихорадка и снижение аппетита, которые имели статистически значимую умеренную прямую корреляцию с развитием навязчивости, ипохондрии и беспокойства при БК.

При проведении корреляционного анализа невротических расстройств и клинических особенностей ЯК было выявлено, что возраст дебюта заболевания отрицательно коррелировал с наличием депрессивных расстройств ( $r=-0,313$ ,  $p=0,025$ ) и психастенией ( $r=-0,295$ ,  $p=0,046$ ). Примечательно, что большинство характеристик течения язвенного колита не имели значимых корреляций со степенью выраженности невротических расстройств по опроснику Александровича. Среди симптомов текущего обострения язвенного колита наиболее существенные корреляционные взаимосвязи показали такие признаки как диарея, наличие слизи в каловых массах, снижение аппетита и развитие белковой недостаточности. Диарейный синдром показал существенные взаимосвязи с развитием депрессивных расстройств ( $r=0,34$ ,  $p=0,015$ ), навязчивостей ( $r=0,316$ ,  $p=0,029$ ) и психастении ( $r=0,396$ ,  $p=0,006$ ). Наличие слизи в кале напрямую коррелировало с уровнем депрессии ( $r=0,287$ ,  $p=0,041$ ), беспокойства ( $r=0,377$ ,  $p=0,005$ ). Кроме того, слабость при ЯК сочеталась с психастенией ( $r=0,356$ ,  $p=0,015$ ), наличие ложных позывов на дефекацию с развитием навязчивости

( $r=0,304$ ,  $p=0,036$ ). Белковая недостаточность имела умеренные прямые статистически значимые ( $p<0,05$ ) корреляционные взаимосвязи с показателями расстройств психики по таким шкалам как депрессия, беспокойство, неврастенические и сексуальные расстройства. В отличие от этого примесь крови в кале, а также анемия, независимо от степени выраженности, не показали значимых взаимосвязей с невротическими расстройствами пациентов с ЯК. При ЯК наличие аллеля «А» гена *TNF- $\alpha$*  G-308A было взаимосвязано с показателем по шкале «Сексуальные расстройства» ( $r=0,319$ ,  $p=0,039$ ).

Пациенты с ВЗК показали значительное повышение уровня невротических расстройств, в сравнении с популяцией, среди которых наибольшее значение имеют ипохондрические, истерические расстройства, а также трудности в социальных контактах и нарушения сна. При болезни Крона тяжесть течения заболевания значимо влияло на развитие невротических расстройств, при язвенном колите, напротив, подобных взаимосвязей обнаружено не было. Показанный результат позволяет предположить, что особенности психоэмоционального статуса могут служить предикторами развития язвенного колита, независимо от характера дальнейшего течения процесса, а при болезни Крона выступают лишь сопутствующим фактором течения заболевания.

### **3.2.3 Показатели уровня депрессии у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона**

Исследование частоты и выраженности депрессии с использованием опросника Цунга продемонстрировало следующие результаты: среди группы контроля только у 15 % людей ( $n=6$ ) имелось отчетливо выраженное снижение настроения, в то время как при БК и ЯК около 40 % пациентов страдали депрессией той или иной степени. Медианный показатель уровня депрессии (УД) у здоровых добровольцев составил 39 баллов, что укладывается в общепопуляционную норму состояния без депрессии, этот показатель был значительно ниже пограничного значения легкой депрессии, который диагностируется при наборе от 50 баллов и выше. В группе у пациентов с болезнью Крона медианный показатель УД составил



46,3 балла, что хоть и приближается к уровню легкой депрессии, все-таки не достигает предела патологических значений. В группе ЯК медианный показатель УД у пациентов значимо не отличался от такового при БК и составил 46 баллов, т.е. показатель вновь не достиг пограничного уровня легкой депрессии (таблица 22).

**Таблица 22 – Медианный УД по шкале Цунга при ВЗК в сравнении с контрольной группой**

Показатель	Описание			Сравнение	
	Контроль	Болезнь Крона	Язвенный колит	М/гр.	Внутри/гр.
	n=40	n=63	n=61		
Шкала депрессии Цунга, баллы	39 (34; 46)	46 (41; 51)	46 (37,5; 55)	<b>p=0,002</b>	<b>p<sub>1</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2</sub>&lt;0,001</b> p <sub>3</sub> =0,982
<i>Примечание: n – количество пациентов; p – статистическая значимость различий (различия значимы при p &lt; 0,05); p<sub>1</sub> – сравнение контроля с БК; p<sub>2</sub> – сравнение контроля с ЯК; p<sub>3</sub> – сравнение БК с ЯК. Me – медиана, Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub> – нижний; верхний квантили.</i>					

При подробном анализе группы БК, было установлено, что у четверти пациентов (n=15) наблюдалась легкая депрессия ситуативного или невротического генеза; у 9,5% (n=6) имелось субдепрессивное состояние (маскированная депрессия); и только у 4,8% (n=3) имелась истинная депрессия (рисунок 10). Снижение настроения легкой, средней и тяжелой степени вплоть до истинного депрессивного состояния наблюдалось у 27,9% (n=17), 11,5% (n=7) и 4,9% (n=3) пациентов с язвенным колитом соответственно.

Таким образом, УД у пациентов с ВЗК был достоверно выше, чем в группе здоровых добровольцев, при этом в обеих группах в среднем в рамках популяционной нормы. Всего около 5% пациентов с ВЗК имеют истинную депрессию. Статистически значимых различий по уровню депрессии у пациентов с БК и ЯК ни в частоте, ни в уровне выявлено не было.



**Рисунок 10 – Уровень депрессии у пациентов с ВЗК в сравнении с контрольной группой**

Корреляционный анализ показал, что при болезни Крона имелась прямая взаимосвязь между УД и тяжестью атаки заболевания ( $r=0,342$ ,  $p=0,006$ ), длительностью заболевания ( $r=0,254$ ,  $p=0,044$ ), а также оперативным лечением в анамнезе ( $r=0,286$ ,  $p=0,023$ ). При БК УД также имел прямые корреляционные связи с симптомами обострения: боли в животе ( $r=0,359$ ,  $p=0,004$ ), диарея ( $r=0,428$ ,  $p<0,001$ ), примеси крови в кале ( $r=0,398$ ,  $p=0,001$ ).

В отличие от этого, в группе ЯК подобных взаимосвязей обнаружено не было, лишь единичные неспецифические симптомы болезни имели слабую степень

прямой корреляции с выраженностью депрессивных расстройств по шкале Цунга, среди которых были отмечены снижение аппетита и белковая недостаточность.

При ВЗК частота развития депрессии встречалась достоверно чаще, чем в целом в популяции: около 25% пациентов имели легкую депрессию ситуативного характера, 10% - маскированную депрессию и 5% - истинное депрессивное состояние. При этом для 2/3 пациентов с ВЗК депрессия не характерна вовсе. В данном исследовании было выявлено, что депрессия влияет на тяжесть течения болезни Крона. При этом не было выявлено достоверной взаимосвязи между наличием у пациента депрессии и тяжестью течения ЖК. Таким образом, лишь малая доля пациентов с ВЗК из изученной выборки страдает депрессией, влияние которой на течение болезни выявлено только при БК. Причем, при наличии у пациента с болезнью Крона стажа болезни более 5 лет следует иметь в виду, что он имеет потенциально больший риск развития тяжелой депрессии. Напротив, при ЖК тяжелое обострение с появлением осложнений, а также увеличение стажа заболевания не несет в себе повышенного риска развития тяжелой депрессии у данной группы больных.

### **3.2.4 Оценка уровня тревоги при ВЗК**

На следующем этапе исследования были проанализированы уровни реактивной и личностной тревожности у пациентов с ВЗК в сравнении с контрольной группой при помощи опросника Спилберга-Ханина [6]. Существующая интерпретация опросника Спилбергера-Ханина характеризует реактивную тревожность (РТ) как ответ на определенную ситуацию в виде напряжения, беспокойства и нервозности. Это состояние отличается неустойчивостью во времени и различной интенсивностью в зависимости от силы воздействия стрессовой ситуации. Личностная тревожность (ЛТ) представляет собой конституциональную черту и отражает устойчивую склонность человека воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реагировать на них состоянием тревоги.

В результате было выявлено, что для пациентов с ВЗК медианный уровень РТ составил 34 балла, при этом в контрольной группе лишь 32 балла (таблица 23).

**Таблица 23 – Медианный уровень тревожности при ВЗК в сравнении с контрольной группой**

Показатель	Описание			Сравнение	
	Контроль	Болезнь Крона	Язвенный колит	М/гр.	Внутри/гр.
	n=40	n=63	n=61		
Реактивная тревожность	32 (21; 36,75)	35 (25; 45)	33 (24; 44,5)	p=0,116	
Личностная тревожность	37,5 (32; 46,75)	46 (37; 56)	46 (41; 54)	<b>p=0,001</b>	<b>p<sub>1</sub>=0,003</b> <b>p<sub>2</sub>=0,015</b> <b>p<sub>3</sub>=0,922</b>
<i>Примечание: n – количество пациентов; p – статистическая значимость различий (различия значимы при p&lt;0,05): p<sub>1</sub> – сравнение контроля с БК; p<sub>2</sub> – сравнение контроля с ЯК; p<sub>3</sub> – сравнение БК с ЯК. Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квартили</i>					

Таким образом, в исследованной группе и в контрольной был показан умеренный уровень РТ. При этом достоверных различий в подгруппах БК и ЯК по уровню РТ выявлено не было, и он составил 35 и 33 балла соответственно. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии значимых различий по среднему показателю РТ у здоровых людей и лиц, страдающих ВЗК.

При этом при определении степени РТ было выявлено следующее распределение (рисунок 11): при БК 20 человек (32%) имели низкую РТ, набрав менее 30 баллов, практически половина пациентов – 29 (46%) имели средний уровень РТ, и 14 больных (22%) характеризовались высоким уровнем РТ. При ЯК большинство – 28 человек (46%) показали низкий уровень РТ, 20 пациентов (33%) имели среднюю РТ и 13 человек (21%) высокую. В группе контроля низкую, среднюю и высокую РТ имели 16 (40%), 22 (55%) и 2 (5%) человека соответственно.

Таким образом, несмотря на схожий медианный уровень РТ, при ВЗК частота высокой степени реактивной тревожности выше, чем в группе контроля. Полученные данные позволяют охарактеризовать ряд данных больных ВЗК как

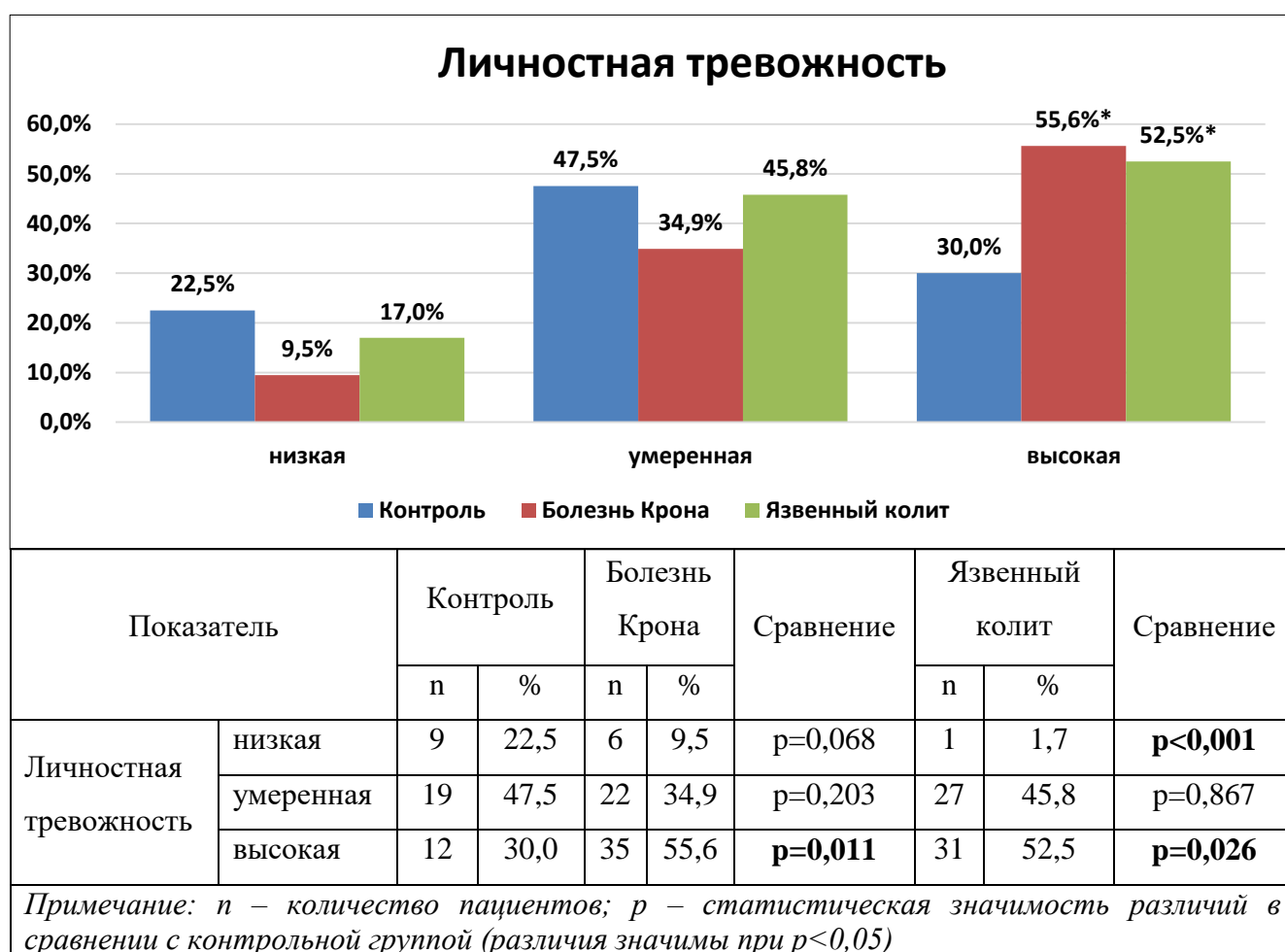
лиц, реагирующих на обострение заболевания острой нервозностью и напряженностью, и расценивать обострение ВЗК как воздействие стрессовой ситуации, что требует отдельного внимания врача в определении тактики ведения пациента.



**Рисунок 11 – Показатели реактивной тревожности у пациентов с ЯК и БК в сравнении с контрольной группой**

Таким образом, несмотря на схожий медианный уровень РТ, при ВЗК частота высокой степени реактивной тревожности выше, чем в группе контроля. Полученные данные позволяют охарактеризовать ряд данных больных ВЗК как лиц, реагирующих на обострение заболевания острой нервозностью и напряженностью, и расценивать обострение ВЗК как воздействие стрессовой ситуации, что требует отдельного внимания врача в определении тактики ведения пациента.

ЛТ при ВЗК по медианному уровню была равна 46 баллам (БК 45 и ЯК 46 баллов), что соответствует высокой степени тревожности ( $p=0,001$ ). При высокой личностной тревожности каждая из ситуаций обладает стрессовым воздействием на пациента и может вызывать у него выраженную тревогу. В контрольной группе ЛТ составила 37,5 балла, что значительно ниже, чем при ВЗК и соответствует умеренной степени ЛТ. При этом при определении степени ЛТ было выявлено следующее распределение (рисунок 12): при БК 6 человек (9,5%) имели низкую ЛТ, набрав менее 30 баллов, 22 (34,9%) человека имели средний уровень ЛТ и практически половина пациентов – 35 (55,6%) характеризовались высоким уровнем ЛТ.



**Рисунок 12 – Показатели личностной тревожности у пациентов с ЯК и БК в сравнении с контрольной группой**

При ЯК лишь 1 пациент (1,7%) показал низкий уровень ЛТ, 27 пациентов (45,8%) имели среднюю ЛТ и подавляющее большинство – 31 человек (52,5%)

продемонстрировали высокую ЛТ. В группе контроля низкую, среднюю и высокую ЛТ имели 9 (22,5%), 19 (47,5%) и 12 (30%) человек соответственно. Корреляционный анализ показал наличие взаимосвязи между уровнем ЛТ при БК и носительством аллеля «А» гена *TNF-α* полиморфизма G-308A ( $r=-0,313$ ;  $p=0,013$ ).

Таким образом, уровень ЛТ при ВЗК значительно превышает таковой в популяции, при этом более половины пациентов и с ЯК и с БК имеют выраженную степень тревоги, которая, согласно авторам опросника, прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, с эмоциональными и невротическими срывами и психосоматическими заболеваниями.

### 3.3 ОЦЕНКА РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ВЗК

Итоговым этапом работы стало выявление предикторов тяжелого течения ЯК и БК в исследованной группе. Для реализации поставленной задачи пациенты внутри групп были разбиты на подгруппы с тяжелым и нетяжелым течением болезни. Полученные группы сравнивались между собой по показателям клинического течения заболевания, с определением ключевых параметров, влияющих на тяжесть болезни.

Для поиска предикторов тяжелого течения ЯК и БК использовался метод логистического регрессионного анализа. Среди факторов, влияющих на течение ВЗК были выбраны уже изученные в работе факторы риска и используя метод пошагового включения предикторов и расчета отношения правдоподобия были оценены вероятности тяжелого течения заболевания для ЯК и БК. В результате были выбраны две наиболее значимые регрессионные модели, с наибольшей чувствительностью.

#### 3.3.1 Модель оценки риска тяжелого течения болезни Крона

Результатом проведения логистического регрессионного анализа стала модель оценки вероятности развития тяжелого течения БК. Были подобраны наиболее значимые факторы иммуногенетического и психоэмоционального статуса при БК – уровень TNF- $\alpha$  сыворотки и балл по шкале Цунга для определения депрессии (таблица 24).

**Таблица 24 – Факторы риска тяжелого течения болезни Крона**

Фактор риска	Коэффициент В	СО	Критерий Вальда	р	Exp (В)	ДИ
TNF- $\alpha$ сыворотки крови	1,895	0,930	4,150	0,042	6,650	1,074-41,156
Балл по шкале Цунга	0,074	0,073	1,029	0,049	1,077	0,933-1,244
Константа	-4,267	3,277	1,695	0,193	0,014	
<i>Примечание: ДИ – границы 95% доверительного интервала, СО – стандартная ошибка</i>						



С использованием полученной регрессионной модели выведена математическая формула, которая позволяет оценить риск развития тяжелой формы БК:

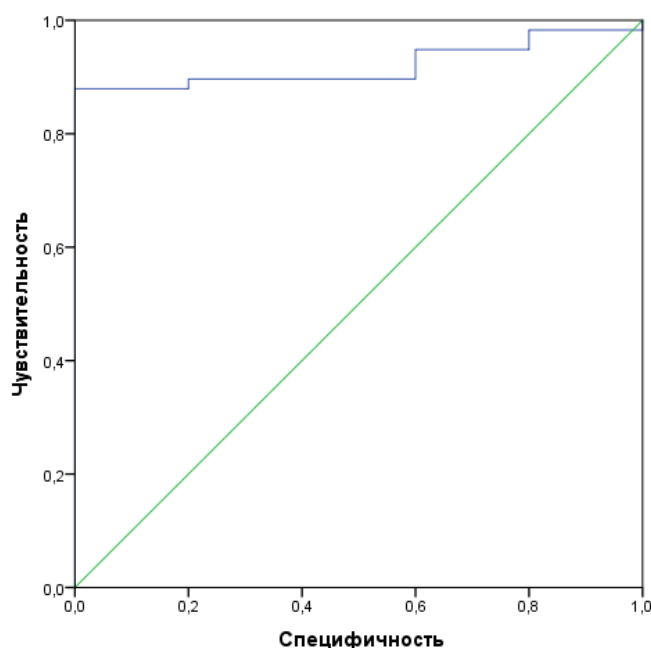
$$Y_1 = \text{EXP}(Z_1) / (1 + \text{EXP}(Z_1)),$$

$$Z_1 = (-4,267 + (X_1 \times 1,895) + (X_2 \times 0,074)),$$

где:  $Y_1$  – риск тяжелой формы БК,  $X_1$  – уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке,  $X_2$  – значение по шкале Цунга.

Эффективность модели риска развития тяжелого течения БК подтверждается статистически (рисунок 13):  $\chi^2 = 13,393$  ( $p=0,002$ ), чувствительность диагностики – 98%, специфичность – 20%, площадь под ROC-кривой AUC – 0,92 [0,85–0,99]. Полученные данные соответствуют уровню хорошего классификатора.

**Рисунок 13 – Вероятностная модель развития тяжелого течения БК**



### **Клинический пример 1.**

Пациент Т., пол – мужской, возраст – 24 года.

Болезнь Крона дебютировала в возрасте 18 лет, с появления многократного жидкого стула с примесями крови и слизи, абдоминальных болей, в условиях инфекционного отделения исключены кишечные инфекции.

Диагноз поставлен спустя полгода после появления первых симптомов – выполнена ректороманоскопия, по результатам которой выявлена воспалительная опухоль rectum, произведено удаление перианальной части опухоли, по данным морфологического заключения: лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Назначен сульфасалазин, преднизолон. Через 2 месяца от начала терапии у пациента ухудшение состояния, вновь госпитализирован с диагнозом: болезнь Крона толстокишечное поражение, обострение тяжелой степени. Осложнение: рубцово-воспалительная деформация анального канала. В условиях стационара получал парентерально преднизолон, микроклизмы с гидрокортизоном, достигнута клиническая ремиссия.

В возрасте 20 лет ввиду возобновления симптоматики, назначены цитостатики: азатиоприн 100 мг/д, однако препараты принимал нерегулярно, состояние ухудшалось. В связи с этим госпитализирован в ОГАУЗ ТОКБ отделение гастроэнтерологии, назначен будесонид, метронидазол, микроклизмы с гидрокортизоном, продолжен прием азатиоприна. Установлена 3 группа инвалидности. После выписки из стационара с клиническим улучшением, пациент нарушал диету и пропускал прием препаратов. Ввиду этого вновь обострение. Назначен инфлексимаб, но из-за переоформления инвалидности, спустя 3 месяца введение инфлексимаба прекращено, препарат не выдавался, пациент вернулся к прежнему режиму лечения. На этом фоне обострения 2-3 раза в год.

В возрасте 22 лет вновь присвоена 3 группа инвалидности, рекомендована биологическая терапия. Вновь назначен инфлексимаб (200 мг 1 р/2 мес. в/в) + месалазин 5 г/д (3 г гранулы внутрь и 2 г в форме пены) + будесонид 9 мг/д + азатиоприн 150 мг/д + пантопразол 20 мг/д. Последнее обострение в течение 2х недель – возобновились боли в животе, преимущественно в левой подвздошной области ноющего характера; стул мягкий оформленный, периодически жидкий с примесью алой крови до 5 раз в сутки, с тенезмами; снижение аппетита, утрення тошнота, общая слабость, скованность и боли в суставах утром, преимущественно в голеностопных и коленных. Госпитализирован, диагноз: болезнь Крона,

толстокишечное поражение, атака средней степени тяжести, хроническое непрерывное течение, субкомпенсированный стеноз нижнеампулярного отдела прямой кишки.

Из анамнеза: родился и вырос в Томске, получил высшее образование. Курение, злоупотребление алкоголем – отрицает. Стрессовый фактор, предшествующий обострению заболевания – отрицает. Среди родственников данных за ВЗК не получено, однако у отца диагностирован псориаз, бляшечная форма.

По результатам молекулярно-генетического тестирования выявлено гетерозиготное носительство G-308A гена *TNF-α*; *TNF-α* в сыворотке 2,65, по шкале Цунга набрал 72,5 баллов, что соответствует истинному депрессивному состоянию.

С помощью полученных при регрессионном анализе моделей оценки риска тяжелого клинического течения БК с использованием таких факторов как уровень *TNF-α* в сыворотке и балл по шкале Цунга, у пациента с БК достоверно выявлено тяжелое течение заболевания:

$$Y_1 = \text{EXP}(Z_1) / (1 + \text{EXP}(Z_1)),$$

$$Z_1 = (-4,267 + (X_1 \times 1,895) + (X_2 \times 0,074)),$$

где:  $Y_1$  – вероятность развития тяжелой формы БК,  $X_1$  – уровень *TNF-α* в сыворотке,  $X_2$  – значение по шкале Цунга;

$$Z_1 = (-4,267 + (2,65 \times 1,895) + (72,5 \times 0,074)),$$

$$Z_1 = (-4,267 + 5,02175 + 5,365),$$

$$Z_1 = 6,11975$$

$$Y_1 = \text{EXP}(6,11975) / (1 + \text{EXP}(6,11975)) = 454,751/455,751 = 0,9978$$

Выявленное значение вероятности развития тяжелого течения БК ( $Y_1$ ), равное 0,9978 выше оптимального порога отсечения (0,85), что соответствует фактическому наличию тяжелого течения БК.

### 3.3.2 Модель оценки риска тяжелого течения язвенного колита

Результатом проведения логистического регрессионного анализа стала модель оценки вероятности развития тяжелого течения ЯК. Были подобраны наиболее значимые факторы среды, иммуногенетического статуса при ЯК – возраст дебюта ЯК, проживание в городской среде, и аллель «А» полиморфизма G-308A гена *TNF-α* (таблица 25).

**Таблица 25 – Факторы риска тяжелого течения язвенного колита**

Фактор риска	Коэффициент В	СО	Критерий Вальда	р	Exp (В)	ДИ
Возраст дебюта	-0,074	0,026	8,067	0,005	0,928	(0,882-0,977)
Проживание в городе (1)	1,621	0,928	3,049	0,081	5,056	(0,820-31,179)
Аллель «А» гена <i>TNF-α</i> G-308A (1)	-0,664	1,255	0,280	0,049	0,515	(0,44-6,017)
Константа	3,921	1,583	6,138	0,013	50,471	
<i>Примечание: ДИ – границы 95% доверительного интервала, СО – стандартная ошибка</i>						

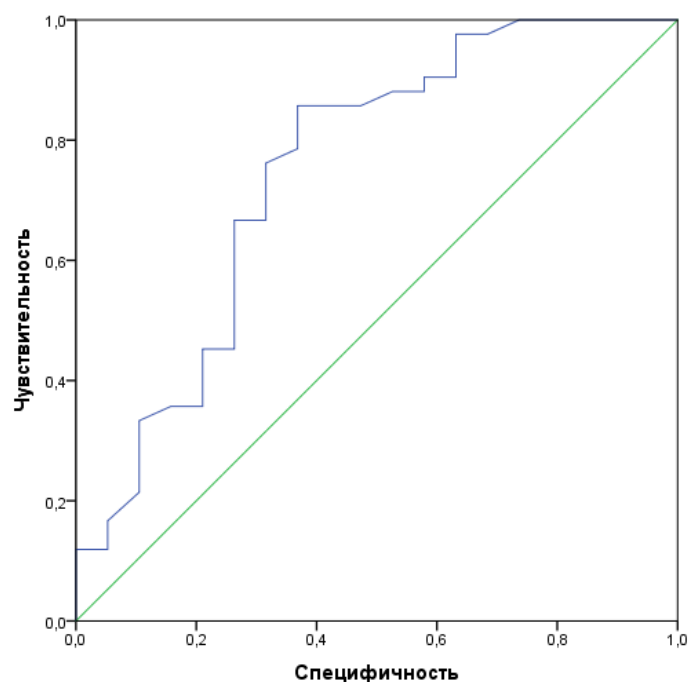
С использованием полученной регрессионной модели выведена математическая формула, которая позволяет оценить риск тяжелой формы ЯК:

$$Y_1 = \text{EXP}(Z_1) / (1 + \text{EXP}(Z_1)),$$

$$Z_1 = (3,921 + (X_1 \times (-0,074)) + (X_2 \times 1,621) + (X_3 \times (-0,664))),$$

где:  $Y_1$  – риск тяжелого течения язвенного колита,  $X_1$  – возраст дебюта язвенного колита,  $X_2$  – место проживания ((1) – город),  $X_3$  – аллель «А» гена *TNF-α* G-308A (1);

Эффективность модели риска развития тяжелого течения язвенного колита подтверждается статистически (рисунок 14):  $\chi^2 = 11,462$  ( $p=0,009$ ), чувствительность диагностики – 88%, специфичность – 42%, площадь под ROC-кривой AUC – 0,92 [0,85–0,99]. Полученные данные соответствуют уровню хорошего классификатора.



**Рисунок 14 – Вероятностная модель развития тяжелого течения ЯК**

### **Клинический пример 2.**

Пациентка П., 29 лет, пол женский.

Появление первых симптомов язвенного колита произошла в возрасте 29 лет со слабоинтенсивных болей в животе преимущественно в гипогастрии, правой и левой подвздошных областях, через неделю боли усилились, приобрели схваткообразный характер, появилась кровавая диарея до 5-7 раз в сутки, тенезмы, позывы на дефекацию возникали после каждого приема пищи, затем присоединилась общая слабость и тошнота. Обратилась в приемный покой ОГАУЗ «ТОКБ», госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение. Выполнена колоноскопия с биопсией: картина неспецифического язвенного колита, тотальное поражение с признаками состоявшегося кровотечения, гистологическое заключение не противоречит диагнозу язвенный колит.

Из анамнеза: родилась и выросла в Томске, получила высшее образование. Среди родственников данных за ВЗК не получено, курение отрицает. Операций не было. У отца рак легких и рак желудка.

При объективном осмотре: состояние средней тяжести, сознание сохранено, кожные покровы физиологической окраски, живот при пальпации умеренно вздут,

болезненный по ходу всего толстого кишечника. Диагноз – язвенный колит, тотальное поражение, впервые выявленный, атака средней степени тяжести.

В результате исследования генетического полиморфизма выявлена генотип AG гена *TNF-α* G-308A. Сывороточный уровень TNF-α составил 2,89 пг/мл.

При помощи построенных регрессионных моделей оценки риска развития тяжелого клинического течения ЯК с использованием сочетания таких показателей как возраст дебюта болезни ( $X_1$ ), место проживания ( $X_2$ ) и наличие аллеля «А» гена *TNF-α* G-308A ( $X_3$ ), у пациентки можно с высокой вероятностью установить тяжелое течение заболевания:

$$Y_1 = \text{EXP}(Z_1) / (1 + \text{EXP}(Z_1)),$$

$$Z_1 = (3,921 + (X_1 \times (-0,074)) + (X_2 \times 1,621) + (X_3 \times (-0,664))),$$

$$Z_1 = (3,921 + (29 \times (-0,074)) + (1 \times 1,621) + (1 \times (-0,664)))$$

$$Z_1 = (3,921 + (-2,146 + 1,621 - 0,664))$$

$$Z_1 = 2,207$$

$$Y_1 = \text{EXP}(2,207) / (1 + \text{EXP}(2,207)),$$

$$Y_1 = 9,08841 / (1 + 9,08841) = 0,901$$

Выявленное значение вероятности развития тяжелого течения ЯК ( $Y_1$ ), равное 0,901 выше оптимального порога отсечения (0,61), что соответствует высокой степени вероятности формирования тяжелого течения ЯК.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Высокий уровень заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника, их тяжелое течение у большой доли пациентов делают изучение данной проблемы по-прежнему актуальным. Развитие и характер течения ЯК и БК связаны с комплексным влиянием средовых, генетических и психоэмоциональных факторов, однако степень влияния данных факторов по-прежнему не определена. Многолетние исследования, посвященные поиску этиологии ВЗК, до настоящего времени, не привели к результатам. Однако, понимание патогенеза ЯК и БК расширяется, по мере изучения данных болезней в различных регионах, продолжается исследование факторов, влияющих на течение ВЗК.

В настоящем исследовании была поставлена цель: установить особенности течения язвенного колита и болезни Крона на основании комплексного исследования клинико-лабораторных, средовых показателей, психоэмоционального статуса пациента во взаимосвязи с полиморфизмом гена *TNF-α* (G-308A).

Для решения поставленных задач применялся комплекс исследований с анализом особенностей клинического течения БК и ЯК (уточнялся возраст дебюта болезни, характер течения болезни, распространенность процесса, наличие осложнений и внекишечных проявлений), затем выявлялись провоцирующие и предрасполагающие факторы и применялся комплекс психометрических тестов. В работе также исследован сывороточный уровень *TNF-α* и полиморфизм G-308A гена *TNF-α*, определен уровень фекального кальпротектина и витамина D у пациентов с ВЗК в сравнении с контрольной группой. В работе обобщены результаты обследования 61 пациента с ЯК и 63 пациентов с БК.

Анализ данных, полученных в результате исследования, позволил установить особенности клинического течения БК и ЯК.

У пациентов из группы болезни Крона был выявлен ряд особенностей клинического течения заболевания. Показано, что в Томском регионе возраст дебюта заболевания у большинства пациентов с БК приходится на период 20-40 лет, что сопоставимо с данными, полученными в результате исследований в других регионах России [4, 11]. Дебюта БК в возрасте до 16 лет выявлен практически у каждого пятого пациента, при этом ранний манифест БК был ассоциирован с тяжелым течением заболевания, сложностями в подборе терапии [5, 137].

При БК 7,9% больных имели тяжелое течение заболевания за счет высокой активности атак, непрерывные атаки болезни выявлены у 35% пациентов с БК. Для половины пациентов характерны среднетяжелые атаки болезни (47,6%). При болезни Крона обострение заболевания у большинства пациентов протекало с типичной клинической картиной, при которой преобладал абдоминальный болевой синдром различной локализации и интенсивности – у 92,1% пациентов, общая слабость была характерна для 76,2% больных. Отличительной особенностью течения обострения БК стало появление жидкого стула с патологическими примесями более чем у половины пациентов в исследованной группе, обычно подобные симптомы характерны лишь для трети больных. У 49,3% пациентов с БК выявлено сочетанное поражение тонкого и толстого кишечника, что и определило тяжелое течение болезни. Медианный уровень ФК при БК составил 178,5 (153,5-261,0) мкг/г и был взаимосвязан с индексом активности по Бесту ( $r=0,56$ ,  $p=0,01$ ), что вновь доказывает важность данного маркера в качестве способа оценки тяжести поражения кишечника, при этом остальные характеристики течения болезни не показали значимых связей с уровнем ФК. Полученные данные сопоставимы с результатами других исследований [34, 46] При болезни Крона у половины пациентов имеет место та или иная группа инвалидности, при этом оперативное вмешательство перенес каждый третий пациент. Стаж БК напрямую коррелировал с распространенностью поражения воспалительного процесса в кишечнике ( $r=0,31$ ), наличием осложнений в виде стриктур и свищей ( $r=0,43$ ) и проведением оперативного вмешательства в связи с основным заболеванием ( $r=0,34$ ).



Полученные данные свидетельствуют о необходимости ведения пациентов с длительным стажем болезни Крона совместно с хирургом-колопроктологом для своевременного проведения оперативного лечения и направления на медико-социальную экспертизу. Выявлен широкий спектр внекишечных поражений органов и систем при БК у каждого пятого пациента.

Исследование влияния факторов среды на течение БК показало, большинство пациентов являются жителями города, при этом стресс как фактор обострения был характерен лишь для каждого 6 пациента (15,9%), большинство из которых были активными курильщиками, при этом для них была характерна большая распространенность кишечного воспаления. У каждого 10 пациента с БК обострение было спровоцировано отказом от базисной терапии. В группе БК кишечное воспаление у каждого 7 пациента (14,3%) сочеталось с развитием других аутоиммунных заболеваний. При этом наличие прочих аутоиммунных заболеваний у пациента с БК было сопряжено с проживанием в городской среде, что отражает важность экологических факторов в течении иммунных болезней. Подобные результаты, в том числе, свидетельствуют о роли генетической предрасположенности в развитии и прогрессировании БК, однако механизмы запуска ЯК и БК предположительно идут по различным путям, обуславливая дисрегуляцию иммунного ответа. Дефицит витамина D в Томском регионе выявлен у 65% пациентов с БК и был ассоциирован с тяжелым обострением заболевания ( $r=0,332$ ;  $p=0,04$ ), остальные параметры течения болезни подобных ассоциаций не показали. Средовые факторы оказывают влияние на течение БК и их совокупность несомненно утяжеляет течение заболевания, ввиду этого необходимо учитывать и регулировать модифицируемые факторы внешней и внутренней среды каждого пациента, и информировать больного о их возможном влиянии на тяжесть течения и развитие обострения болезни.

Сывороточный уровень *TNF- $\alpha$*  у пациентов с БК значимо превышал таковой в контрольной группе, и напрямую был взаимосвязан с тяжестью течения

заболевания. При этом средняя концентрация *TNF- $\alpha$*  в сыворотке крови в группе БК в 1,5 раза превышала таковую при ЯК.

У всех лиц с дебютом БК в возрасте до 16 лет был выявлен аллель «А» гена *TNF- $\alpha$*  G-308A, что указывает на влияние данного полиморфизма на возраст появления первых симптомов БК. Преобладание частоты выявления патологического аллеля «А» гена *TNF- $\alpha$*  G-308A при болезни Крона, в сравнении со здоровыми добровольцами, отражает значимую роль генетической предрасположенности в реализации заболевания, по сравнению с прочими факторами.

У пациентов из группы язвенного колита также был выявлен ряд особенностей клинического течения заболевания. Показано, что при ЯК дебют заболевания для большинства пациентов приходится на возраст 25-47 лет, что сопоставимо с данными, полученными в популяционных исследованиях других регионов России [4, 11]. Установлено, что 16,4% пациентов с ЯК имеют тяжелое течение заболевания за счет высокой активности атак, непрерывно-рецидивирующее течение выявлено у 19,7% пациентов с ЯК. Для большинства пациентов с ЯК (45,9%) характерно среднетяжелое обострение заболевания. Наибольший вклад в тяжелое течение ЯК вносит распространенность поражения кишечника – у 42,6% пациентов выявлен тотальный колит. Выявлено, что для 2/3 пациентов с ЯК характерны боли в животе (у 83,6%) в сочетании с общей астенией (78,7%), тенезмами (65,5%) и диареей (75,4%) с патологическими примесями в кале (кровь у 80,3%, слизь у 70,5%), таким образом при обострении заболевания имеет место типичная для данной нозологии клиническая картина, однако с большой частотой болевого абдоминального синдрома, по данным ряда исследований боль в животе при ЯК имеет место лишь в половине случаев обострения заболевания. Было установлено, что длительный стаж язвенного колита ассоциировался с наличием внекишечных проявлений ( $r=0,35$ ) и группой инвалидности ( $r=0,35$ ), что требует настороженности врача по мере течения заболевания и увеличения стажа болезни, с целью выявления внекишечных проявлений у пациентов с ЯК и

своевременного направления пациентов на медико-социальную экспертизу. Внекишечные проявления при ЯК в равной степени встречались, как и при БК у каждого пятого пациента, при этом наиболее типичными стали артралгии крупных суставов. Медианный уровень ФК при ЯК составил 209,5 (90,8-353,3) мкг/г. При язвенном колите, также, как и при БК, были выявлены взаимосвязи уровня ФК с тяжестью атаки болезни ( $r=0,76$ ,  $p<0,001$ ), а также с наличием у пациента иных аутоиммунных заболеваний ( $r=0,45$ ,  $p=0,047$ ) и осложнениями ( $r=0,61$ ,  $p=0,004$ ). Полученные данные доказывают актуальность и эффективность использования ФК в качестве маркера неинвазивного определения активности ЯК.

Исследование влияния факторов среды на течение ЯК показало, что подавляющее большинство пациентов являются городскими жителями (80,3%). Психоэмоциональный стресс, отмеченный пациентом как фактор провоцирующий обострение при ЯК был одним из наиболее частых предикторов атаки заболевания для 40% пациентов, в то время как при БК лишь для 15%, что указывает на большую психоэмоциональную лабильность пациентов с ЯК и необходимость изучения влияния внедрения методик психокоррекции в качестве профилактики обострения заболевания. При этом лица, отмечающие стресс как фактор обострения, чаще являлись курильщиками, и для них была характерна большая распространенность колита. Дефицит витамина D в Томском регионе обнаружен у 45% пациентов с ЯК, полученные данные сопоставимы с другими исследованиями [201]. При этом для ЯК уровень витамина D показал связь с клинической активностью болезни ( $r=0,747$ ;  $p<0,001$ ) и развитием осложнений ЯК ( $r=0,464$ ;  $p=0,04$ ), однако уточнить степень влияния данного параметра на течение ЯК, как и БК, предстоит в дальнейших исследованиях.

Сывороточный уровень TNF- $\alpha$  у пациентов с ЯК значительно превышал таковой в контрольной группе, при этом средняя концентрация TNF- $\alpha$  в сыворотке крови была ниже, чем в группе БК. В обеих группах ВЗК повышение концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотки крови было напрямую ассоциировано с тяжестью атаки заболевания,

что необходимо учитывать в практической медицине для подбора тактики ведения пациентов с ВЗК.

Наличие патологического аллеля «А» гена *TNF- $\alpha$*  G-308A прямо ассоциировалось с утяжелением течения язвенного колита, однако частота его выявления была сопоставима с популяционным уровнем, что позволяет предположить малый вклад данного полиморфизма в развитие заболевания. Полученные данные также свидетельствуют о необходимости определения изученного в работе полиморфизма гена *TNF- $\alpha$*  G-308A для уточнения тяжести течения ЯК.

Необходимы дальнейшие исследования с изучением пациентов, страдающих ВЗК, для установления значимых прогностических факторов течения заболевания и подбора индивидуальной терапии.

Результатом исследования психоэмоционального статуса пациентов с ЯК и БК стало выявление характерных черт личности и тенденций к формированию ряда изменений психоэмоционального статуса по мере течения болезни для каждой из изученных групп.

Определение личностных особенностей пациентов, страдающих ВЗК, показало, что более половины пациентов имели гармоничный профиль личности, несмотря на хроническое рецидивирующее заболевание. Только 1/3 пациентов в равной степени в группах ЯК и БК проявляли в себе черты личностной дисгармонии, представленные широким спектром патологических типов личности. При БК преобладали пациенты ипохондричные и депрессивные, а в группе с язвенным колитом чаще встречались личности склонные к формированию сверхценных идей (паранойяльного типа).

При болезни Крона наибольшие прямые взаимосвязи с личностными особенностями пациентов показали такие симптомы, как кровавая диарея, лихорадка, снижение аппетита, из осложнений: парапроктиты, свищи и связанные с их развитием оперативные вмешательства. Значимых корреляций личностных

особенностей пациента при БК с тяжестью атаки заболевания выявлено не было. Личностные особенности пациента при БК в виде ипохондрии, депрессии и психастении показали свою ассоциацию с более тяжелым течением заболевания. Кроме того, при БК длительное течение заболевания (более 5 лет) ассоциировано с расстройством личности по типу психопатии ( $r=0,43$ ,  $p<0,001$ ).

В группе ЯК тяжесть атаки показала прямые взаимосвязи с высокими баллами по шкалам шизоидности ( $r=0,34$ ,  $p=0,019$ ) и тревожности (психастении) ( $r=0,32$ ,  $p=0,016$ ). Личностные особенности больного при ЯК не показали значимых взаимосвязей с такими параметрами течения болезни, как наличие осложнений и внекишечных проявлений в анамнезе, протяженностью колита, продолжительностью заболевания, при том, что медианный уровень по изученным шкалам сопоставим с БК. Это позволяет предположить, что характер течения БК более значимо влияет на дисгармонию личности пациента, чем при ЯК. При этом пациенты с ЯК исходно имеют более глубокие расстройства личностных характеристик и склонность к формированию дисгармоничного профиля личности, и при тяжелых обострениях заболевания склонны к тревожности и шизоидности. Наличие дисгармоничного профиля личности при ЯК может выступать как независимый фактор риска развития болезни, однако механизмы и степень влияния на развитие хронического воспаления в настоящий момент не установлены.

Таким образом, пациенты, страдающие болезнью Крона по мере увеличения стажа заболевания, а также с появлением осложнений будет иметь прогрессирование дисгармонии личности вероятнее всего в виде развития психопатии и психастении, а также в виде нарастания выраженности депрессии. У людей, страдающих язвенным колитом, частота дисгармонии личности и выраженности депрессии сопоставима с этими параметрами при БК, и по мере прогрессирования заболевания данные показатели значимо не меняются. Учитывая, что пациенты в данных группах имели одинаковую частоту личностных расстройств, при этом пациенты с ЯК в целом в дебюте имеют более глубокие

расстройства психики, чем пациенты с БК, что позволяет рассматривать их психологические особенности личности как фактор риска развития ЯК.

При определении невротических расстройств у пациентов с ВЗК выявлено значительное повышение уровня ипохондрических, истерических расстройств, трудности в социальных контактах, нарушения сна, что вновь указывает на несомненный вклад болезни в психоэмоциональное состояние пациента. При болезни Крона тяжесть течения заболевания напрямую влияет на развитие невротических расстройств, ключевыми факторами течения выступают диарейный синдром и формирование осложнений, преимущественно парапроктитов и свищей. При язвенном колите, напротив, подобных взаимосвязей обнаружено не было. Показанный результат позволяет предположить, что особенности психоэмоционального статуса могут служить предикторами развития язвенного колита, независимо от характера дальнейшего течения процесса, а при болезни Крона выступают лишь сопутствующим фактором течения заболевания.

Показано, что при ВЗК частота развития депрессии выше, чем в популяции: около 25% пациентов имеют легкую депрессию ситуативного характера, 10% – маскированную депрессию и 5% – истинное депрессивное состояние. При этом для 2/3 пациентов с ВЗК депрессия не характерна вовсе. В данном исследовании было выявлено, что депрессия связана с тяжестью течения болезни Крона. При этом не было выявлено достоверной взаимосвязи между наличием у пациента депрессии и тяжестью течения ЯК. Также ни при ЯК, ни при БК не было выявлено взаимосвязи активности текущего обострения с выраженностью депрессии. Таким образом, лишь малая доля пациентов с ВЗК страдает истинной депрессией, при которой взаимосвязь с течением болезни выявлена только при БК. Причем, при наличии у пациента с болезнью Крона стажа болезни более 5 лет следует иметь в виду, что он имеет потенциально больший риск развития тяжелой депрессии. Напротив, при ЯК наличие тяжелого обострения с появлением осложнений, а также увеличение стажа заболевания не несло в себе повышенного риска развития тяжелой депрессии у данной группы больных.

Большинство пациентов с ЯК и БК имеют выраженную степень тревоги, которая, прямо связана с наличием невротического конфликта, эмоциональными и невротическими срывами и психосоматическими заболеваниями. Установлено, что уровень личностной тревожности в обеих группах ВЗК значимо выше популяционного и соответствует высокой степени тревожности, что отражает общий повышенный фон восприимчивости к стрессам. Полученные данные позволяют охарактеризовать данных больных ВЗК как лиц, реагирующих на обострение заболевания острой нервозностью и напряженностью, и расценивать обострение ВЗК как воздействие стрессовой ситуации, что требует отдельного внимания врача в определении тактики ведения пациента. Отрицательные корреляционные связи личностной тревожности при БК с носительством аллеля «А» гена *TNF- $\alpha$*  (G-308A) позволяют предположить влияние данного полиморфизма на течение болезни Крона независимо от психоэмоционального статуса пациента, однако малый объем выборки требует дальнейших исследований в этом направлении.

В результате работы предложены математические модели для расчета вероятности тяжелого течения ЯК и БК, с использованием факторов, изученных в данном исследовании. В состав модели вероятности развития тяжелого течения БК были включены наиболее значимые предикторы – *TNF- $\alpha$*  сыворотки, и балл по шкале Цунга. Общие характеристики полученной вероятностной модели развития тяжелого течения БК свидетельствуют о ее эффективности с диагностической чувствительностью – 98%, диагностической специфичностью – 20%, площадь под ROC-кривой AUC – 0,92 [0,85–0,99], что соответствует уровню хорошего классификатора. В состав модели риска развития тяжелого течения ЯК были включены наиболее значимые исследованные предикторы – возраст дебюта ЯК, проживание в городской среде, и наличие аллеля «А» полиморфизма G-308A гена *TNF- $\alpha$* . Общие характеристики полученной вероятностной модели развития тяжелого течения ЯК свидетельствуют о ее эффективности с диагностической чувствительностью – 88%, диагностической специфичностью – 42%, площадь под

ROC-кривой AUC – 0,75 [0,61–0,89], что соответствует уровню хорошего классификатора.

Учитывая, что течение ВЗК определяется множеством факторов, необходимо продолжить изучение особенностей пациентов с ВЗК в комплексном разборе этих больных.



## ВЫВОДЫ

1. Клиническое течение ВЗК на современном этапе характеризуется преобладанием среднетяжелых атак как при БК (у 47,6%), так и при ЯК (у 45,9%) и тяжелым течением заболевания у 1/3 пациентов. Клиническая картина обострения ЯК и БК в большинстве случаев протекает с типичными симптомами: абдоминальная боль, диарея с кровью и синдромом системной воспалительной реакции. Дебют БК у большинства приходится на период 20-40 лет, при ЯК – 25-47 лет. Ранний дебют БК в возрасте до 16 лет ассоциирован с тяжелым течением болезни. У каждого десятого пациента с ВЗК обострение связано с нарушением приверженности к терапии, формированием гормональной зависимости ( $r=0,40$ ;  $p<0,001$ )

2. На тяжесть течения ВЗК влияют средовые факторы: стресс, курение, проживание в городской среде, дефицит витамина D. Стрессовый фактор несет ключевое значение в развитии обострения заболевания для 41% пациентов с ЯК (при БК у 16%,  $p=0,002$ ) и ассоциирован с большей распространенностью кишечного воспаления. Тяжелое течение ВЗК ассоциировано с дефицитом витамина D, который имеет место у половины пациентов (БК – 65%; ЯК – 45%;  $p<0,001$ ). Дефицит витамина D сопряжен с высокой клинической активностью БК ( $r=0,332$ ;  $p=0,04$ ), ЯК ( $r=0,747$ ;  $p<0,001$ ) и развитием осложнений ЯК ( $r=0,464$ ;  $p=0,04$ ).

3. Полиморфизм гена *TNF- $\alpha$*  (G-308A) ассоциирован с реализацией и тяжестью течения БК и ЯК. Наличие аллеля «А» гена *TNF- $\alpha$*  (G-308A) взаимосвязано с формированием тяжелого течения ЯК. При БК данной ассоциации не выявлено. Мутация в гене *TNF- $\alpha$*  G-308A встречается при БК значительно чаще (41%), чем в популяции и при ЯК (16,4%), что предполагает участие данного полиморфизма в развитии БК. Изученный полиморфизм был выявлен у всех лиц с дебютом БК до 16 лет.

4. Пациенты с ВЗК имеют более высокий уровень и частоту ипохондрии, депрессии и тревоги, по сравнению с общей популяцией ( $p<0,05$ ). Треть пациентов с БК и ЯК характеризуются личностной дисгармонией. Тяжесть течения

заболевания более значимо влияет на дисгармонию личности пациента с БК, чем с ЯК. При БК тяжесть и продолжительность заболевания напрямую коррелирует с наличием невротических расстройств, депрессии, тревоги ( $r > 0,25$ ;  $p < 0,05$ ). При ЯК, напротив, подобных взаимосвязей не выявлено. При ЯК уже в дебюте заболевания пациенты имеют выраженные расстройства психоэмоционального статуса, без выявленных корреляций с тяжестью течения болезни. Уровень личностной тревожности при ВЗК значимо выше популяционного ( $p = 0,001$ ) и соответствует высокой степени, что отражает общий повышенный фон восприимчивости к стрессам данной группы больных.

5. Вероятностная модель тяжелого течения БК и ЯК, включающая показатели психоэмоционального статуса, иммуногенетических параметров системы TNF- $\alpha$ , факторов внешней среды имеет высокую чувствительность (более 85%).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ведении пациентов с ВЗК необходимо комплексно анализировать клиническую картину болезни, внешнесредовые факторы, психоэмоциональный статус пациента и иммуногенетические показатели системы  $TNF-\alpha$ , с целью назначения эффективной тактики лечения.
2. У пациентов с ЯК и БК необходимо выявлять и регулировать модифицируемые факторы внешней и внутренней среды: стресс, курение, дефицит витамина D, доказано ассоциированные с тяжестью течения заболевания.
3. Пациентам с ЯК и БК целесообразно определять сывороточную концентрацию  $TNF-\alpha$  и полиморфизм гена  $TNF-\alpha$  (G-308A) для оценки риска развития тяжелого течения заболевания. У лиц с ЯК при выявлении аллеля «А» полиморфизма G-308A гена  $TNF-\alpha$  следует ожидать более тяжелого течения болезни в дальнейшем, что требует частого наблюдения и контроля.
4. Пациентам с ВЗК рекомендовано исследовать психоэмоциональный статус, с определением выраженности ипохондрии, депрессии, тревоги с целью оценки взаимосвязи с течением заболевания, а также подбора методов психокоррекции.
5. Математические модели с комплексным анализом генетических, внешнесредовых и психоэмоциональных характеристик больных с ВЗК могут использоваться в практическом здравоохранении для выявления категории пациентов с тяжелым течением БК и ЯК.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Александровский, Ю.А. Пограничные психические расстройства / Ю.А. Александровский. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2000. – 496 с.
2. Александровский, Ю.А. Социально-стрессовые расстройства / Ю.А. Александровский // Обозрение психиатрической и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 1992. – № 2. – С. 5–10.
3. Батаршев, А.В. Диагностика черт личности и акцентуаций. Практическое руководство / А.В. Батаршев. – Москва, 2006. – 288 с.
4. Бодрягина, Е.С. Клинико-эпидемиологические показатели воспалительных заболеваний кишечника по Республике Татарстан / Е.С. Бодрягина, Д.И. Абдулганиева, А.Х. Одинцова // Лечащий врач. – 2013. – № 7. – С. 21–26.
5. Болезнь Крона и язвенный колит у детей и подростков : практическое руководство : пер. с нем. / Р. Беренс, Ш. Будерус, К.М. Келлер, И. фон дер Остен-Сакен. – Фрайбург, 2005. – 48 с.
6. Большая энциклопедия психологических тестов / сост. А. Карелин. – Москва : Эксмо, 2007. – 414 с.
7. Бурмистрова, А.Л. Гены цитокинов и их рецепторов маркеры предрасположенности и клинических вариантов течения ревматоидного артрита в различных этнических группах Челябинской области / А.Л. Бурмистрова, Т.А. Сулова, Д.С. Сташкевич // Биотехнология как научно-практический приоритет развития Кировской области : сборник материалов Международной конференции. – Киров, 2007. – Т. 1. – С. 9–
8. Валуйских, Е.Ю. Влияние генетических и средовых факторов на клинические проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Ю. Валуйских. – Новосибирск, 2012. – 32 с.
9. Влияние особенностей современного образа жизни на возникновение язвенного колита / Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, В.И. Совалкин и др. // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 188–193.

10. Воробьев, Г.И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Г.И. Воробьев, И.Л. Халиф. – Москва : Миклош, 2008. – 422 с.
11. Воспалительные заболевания кишечника на перекрестке проблем / А.В. Ткачев, Л.С. Мкртчян, К.Е. Никитина, Е.И. Волынская // Практическая медицина. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 17–22.
12. Габруская, Т.В. Генетические маркеры воспалительных заболеваний кишечника: роль в патогенезе // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2009. – №. 4. – С. 7–10.
13. Гастроэнтерология : национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 704 с.
14. Голышева, С.В. Актуальность оценки качества жизни в программе лечения и реабилитации больных воспалительными заболеваниями кишечника / С.В. Голышева, Г.А. Григорьева // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2008. – № 2–3. – С. М25.
15. Григорьева, Г.А. Болезнь Крона / Г.А. Григорьева, Н.Ю. Мешалкина. – Москва : Медицина, 2007. – 184 с.
16. Григорьева, Г.А. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника / Г.А. Григорьева, Н.Ю. Мешалкина // Фарматека. – 2011. – № 15. – С. 44–49.
17. Губонина, И.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика и исходы воспалительных заболеваний кишечника в когорте больных северо-западного региона по данным восьмилетнего наблюдения / И.В. Губонина, В.Б. Гриневич, Е.И. Ткаченко и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т. 172, №. 12. – С. 24–33.
18. Гуморальный иммунный ответ к липотейхоевым кислотам *Clostridium difficile* у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Д.И. Абдулганиева, Д.Д. Мухаметова, О.Д. Зинкевич и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 160, № 12. – С. 25–32.
19. Зайцев, В.П. Вариант психологического теста Mini-Mult / В.П. Зайцев // Психологический журнал. – 1981. – Т. 2, № 3. – С. 118–123.

20. Зайцев, В.П. Психологический тест СМОЛ / В.П. Зайцев // Актуальные вопросы восстановительной медицины. – 2004. – № 2. – С. 17–19.
21. Интерлейкины при хронических заболеваниях органов пищеварения / Т.М. Царегородцева, М. Зотина, М.М. Серова и др. // Терапевтический архив. – 2003. – N 2. – С. 7–9.
22. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника / Е.Ю. Валуйских, И.О. Светлова, С.А. Курилович и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 6. – С. 68–74.
23. Клиническая психология : учебник / под ред. Б.Д. Карвасарского. – 5-е изд., доп. – Санкт-Петербург : Питер, 2014. – 890 с.
24. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая и др. // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 60–84.
25. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шельгин, И.Л. Халиф и др. // Журнал Колопроктология. – 2017. – Т. 59, № 1. – С. 6–30.
26. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шельгин, И.Л. Халиф и др. // Журнал Колопроктология. – 2017. – Т. 60, № 2. – С. 7–29.
27. Коненков, В.И. Полиморфизм гена TNF- $\alpha$  и неравновесное сцепление TNF- $\alpha$  и HLA-генов II класса (DRB1, DQA1 DQB1) в популяции сибирских европеоидов / В.И. Коненков, О.В. Голованова, В.В. Дортман // Иммунология. – 2008. – Т. 29, № 1. – С. 6–10.
28. Кортнева, Ю. Диагностика актуальных проблем / Ю. Кортнева. – Москва, 2004. – 240 с.

29. Маскевичус, З.К. Механизмы и роль биодegradации коллагена в патологии / З.К. Маскевичус // Архив патологии. – 1987. – Т. 49. – № 6. – С. 3–9.
30. Методика многостороннего исследования личности (структура, основы интерпретации, некоторые области применения) / Ф.Б. Березин, М.П. Мирошников, Е.Д. Соколова. – Москва : Фолиум, 1994. – 175 с.
31. Набиуллина, Р.Р. Механизмы психологической защиты и совладания со стрессом (определение, структура, функции, виды, психотерапевтическая коррекция) : учебное пособие / Р.Р. Набиуллина, И.В. Тухтарова. – Казань, 2003. – 232 с.
32. Назаренко, Л.И. Питание и воспалительные заболевания кишечника / Л.И. Назаренко, А.Ю. Барановский // Медицинский академический журнал. – 2012. – № 2. – С. 28–34.
33. Осипенко, М.Ф. Значение регистра воспалительных заболеваний кишечника для оценки качества лечебно-диагностических мероприятий / М.Ф. Осипенко, Е.Ю. Валуйских, И.О. Светлова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т. 133, № 9. – С. 42–47.
34. Осипенко, М.Ф. Концентрация фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника / М.Ф. Осипенко, М.А. Ливзан, М.И. Скалинская, Е.А. Лялюкова // Терапевтический Архив. – 2015. – № 2. – С. 30–33.
35. Паршукова, Л.П. Акцентуации характера : учебное пособие / Л.П. Паршукова, И.В. Выбойщик. – 2-е изд., испр. и доп. – Челябинск, 2007. – 84 с.
36. Пелешук, А.П. Функциональные заболевания пищеварительной системы. / А.П. Пелешук, Е.М. Ногаллер, Е.Н. Ревенок. – Киев: Здоров'я, 1985. – 200 с.
37. Психологическая диагностика индекса жизненного стиля. Пособие для психологов и врачей / Л.И. Вассерман, О.Ф. Ерышев, Е.Б. Клубова и др. – Санкт-Петербург, 2005. – 54 с.
38. Психопатологические особенности больных воспалительными заболеваниями кишечника / А.Е. Бакшт, Э.И. Белобородова,

- В.А. Бурковская и др. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 6. – С. 43–46.
39. Регистр воспалительных заболеваний кишечника в г. Новосибирске: итоги – 2016 / М.Ф. Осипенко, Е.Ю. Валуйских, И.О. Светлова и др. // Сибирский научный медицинский журнал. – 2017. – Т. 37, № 1. – С. 61–67.
40. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Д. Бростофф, Д. Мейл. – М. : Мир, 2000. – 169–175.
41. Румянцев, В.Г. Язвенный колит : руководство для врачей / В.Г. Румянцев. – Москва : МИА, 2009. – 424 с.
42. Салливан, Г.С. Интерперсональная теория в психиатрии / Г.С. Салливан ; пер. с англ. О. Исаковой. – Москва ; Санкт-Петербург : ЮВЕНТА, 1999. – 346 с.
43. Симбирцев, А.С. Клиническое применение препаратов цитокинов / А.С. Симбирцев // Иммунология. – 2004. – N 4. – С. 247–251.
44. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований / Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П. и др. // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 5. – С. 445–463.
45. Сташкевич, Д.С. Аллели и генотипы генов основных цитокинов и их межгенные и внутригенные связи в ассоциации с ревматоидным артритом у русской и башкирской популяций : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Д.С. Сташкевич. – Челябинск, 2009. – 23 с.
46. Фекальные лабораторные тесты в комплексной диагностике заболеваний кишечника / М.А. Ливзан, Е.А. Лялюкова, Г.И. Нечаева и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Т. 115, № 3. – С. 34–38.
47. Хаитов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. – М. : Медицина, 2000. – 429 с. 182



48. Ханин, Ю.Л. Стандартный алгоритм адаптации зарубежных опросных методов // Психологические проблемы предсоревновательной подготовки квалифицированных спортсменов : сборник научных трудов / под ред. Ю.Я. Киселева. – Ленинград, 1977. – С. 129–135.
49. Царегородцева, Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова. – М. : Анахарсис, 2003. – 94 с.
50. Язвенный колит – от предрасполагающих факторов до диагноза / Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, Д.В. Турчанинов, А.А. Заставная // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – Т. 8, № 4-5. – С. 5–10.
51. Язвенный колит и алкоголь: есть ли связь? / Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, В.И. Совалкин и др. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – № 2. – С. 17–21.
52. Якубовская, А.Г. Полиморфизм генов NOD2/CARD15 и TNF- $\alpha$  у больных язвенным колитом Рязанского региона / А.Г. Якубовская, А.А. Низов, В.С. Баранов // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 4. – С. 17–21.
53. A new role for reticulon-4B/NOGO-B in the intestinal epithelial barrier function and inflammatory bowel disease / J.A. Rodríguez-Feo, M. Puerto, C. Fernández-Mena et al. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2015. – Vol. 308, N 12. – P. G981–G993.
54. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD / C.N. Bernstein, S. Singh, L.A. Graff et al. // Am. J. Gastroenterology. – 2010. – Vol. 105, N 9. – P. 1994–2002.
55. A randomized controlled trial on the effect of vitamin D3 on inflammation and cathelicidin gene expression in ulcerative colitis patients / A. Sharifi, M.J. Hosseinzadeh-Attar, H. Vahedi, S. Nedjat // Saudi J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22, N 4. – P. 316–323.
56. Abraham, C. Inflammatory bowel disease / C. Abraham, J.H. Cho // N. Engl. J. Med. – 2009. – N 361. – P. 2066–2078.

57. Adam, S.M. Ulcerative colitis / S.M Adams, P.H. Bornemann // *Am. Fam. Physician.* – 2013. – Vol. 87, N 10. – P. 699–705.
58. Advancing Conservation by Understanding and Influencing Human Behavior / M.W. Sheila Reddy, J. Montambault, J.Y. Masuda et al. // *Conserv. Lett.* – 2017. – Vol. 10, N 2. – P. 248–256.
59. Aggravated mucosal and immune damage in a mouse model of ulcerative colitis with stress / G. Yanxia, N. Wei, T. Yanping et al. // *Exp. Ther. Med.* – 2019. – Vol. 17, N 3. – P. 2341–2348.
60. An inventory for measuring depression / A.T. Beck, CH. Ward, M. Mendelson et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1961. – Vol. 4. – P. 561–571.
61. Analysis of polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and polymorphic xenobiotic metabolizing enzymes in inflammatory bowel disease: study from northern India / R.D. Mittal, P.K. Manchanda, H.K. Bid, UC. Ghoshal // *J. Gastroenterol Hepatol.* – 2007. – Vol. 22, N 6. – P. 920–924.
62. Analysis of TNF-antagonist switch over time and associated risk factors in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort / P. Hiroz, S.R. Vavricka, N. Fournier et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 49, N 10. – P. 1207–1218.
63. Anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: comparisons with chronic liver disease patients and the general population / W. Häuser, K.H. Janke, B. Klump, A. Hinz // *Inflamm. Bowel. Dis.* – 2011. – Vol. 17, N 2. – P. 621–632.
64. Association between vitamin D serum levels and disease activity markers in patients with Crohn's disease / P.C. Rebouças, J.G. Netinho, G.S. Cunrath, et al. // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2016. – Vol. 31, N 8. – P. 1495–1496.
65. Bamias, G. Cytokines in the pathogenesis of ulcerative colitis / G. Bamias, G. Kaltsa, S.D. Ladas // *Discovery Medicine.* – 2011. – Vol. 11, N 60, – P. 459–467.

66. Bamias, G. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease: current concepts / G. Bamias, F. Cominelli // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 23, N 4. – P. 365–369.
67. Benchimol, E.I. Rural and urban residence during early life is associated with risk of inflammatory bowel disease: a population-based inception and birth cohort study / E.I. Benchimol, G.G. Kaplan, A.R. Otley et al. // *Am. J. Gastroenterology.* – 2017. Vol.112, N 9. – P. 1412–1422.
68. Biggs, J.T. Validity of the Zung Self-Rating Depression Scale / J.T. Biggs, L.T. Wilie, V.E. Ziegler // *Br. J. Psychiatry.* – 1978. – Vol. 132, N 4. – P. 381–338.
69. Billioud, V. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review / V. Billioud, W.J. Sandborn, L. Peyrin-Biroulet // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106, N 4. – P. 674–684.
70. Biological and psychological markers of stress in humans: focus on the Trier Social Stress Test / A.P. Allen, P.J. Kennedy, J.F. Cryan et al. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2014. – Vol. 38. – P. 94–124.
71. Birrenbach, T. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications / T. Birrenbach, U. Bocker // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2004. – Vol. 10, N 6. – P. 848–859.
72. Brant, S.R. Promises, delivery, and challenges of inflammatory bowel disease risk gene discovery / S.R. Brant // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 11, N 1. – P. 22–26.
73. Burisch, J. The burden of inflammatory bowel disease in Europe / J. Burisch, T. Jess, M. Martinato et al. // *J. Crohn's and Colitis.* – 2013. – Vol. 7, N 4. – P. 322–337.
74. C'amara, J.A. The role of psychological stress in inflammatory bowel disease: quality assessment of methods of 18 prospective studies and suggestions for future research / J.A. C'amara, R. Ziegler, S. Begr'e et al. // *Digestion.* – 2009. – Vol. 80, N. 2. – P. 129–139.

75. Cantor, M.J. The role of cytokine gene polymorphisms in determining disease susceptibility and phenotype in inflammatory bowel disease / M.J. Cantor, P. Nickerson, C.N. Bernstein // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100, N 5. – P. 1134–1142.
76. Cantorna, M.T. D-hormone and the immune system / M.T. Cantorna, B.D. Mahon // *J. Rheumatol. Suppl.* – 2005. – Vol. 76. – P. 11–20.
77. Card, T. Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study / T. Card, R. Hubbard, R.F. Logan // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 125, N 6. – P. 1583–1590.
78. Cario, E. Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases: a decade later / E. Cario // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2010. – Vol. 16, N 9. – P. 1583–1597.
79. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark / T. Jess, L. Riis, I. Vind et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007. – Vol. 13, N 4. – P. 481–489.
80. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN study) / I.C. Solberg, I. Lygren, J. Jahnsen et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 44, N 4. – P. 431–440.
81. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study) / M. Henriksen, J. Jahnsen, I. Lygren et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42, N 5. – P. 602–610.
82. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study / I.C. Solberg, V.H. Vatn, O. Hoie et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5, N 12. – P. 1430–1438.
83. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study / S.P. Jørgensen, J. Agnholt, H. Glerup et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 32, N 3. – P. 377–383.
84. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis / E. Langholz, P. Munkholm, M. Davidsen et al. // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 103, N 5. – P. 1444–1451.

85. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxyvitamin D and 25 hydroxyvitamin D on bone pathology and disease activity in Crohn's disease patients / P. Miheller, G. Muzes, I. Hritz et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15, N 11. – P. 1656–1662.
86. Could single-nucleotide polymorphisms (SNPs) affecting the tumour necrosis factor promoter be considered as part of rheumatoid evolution / J.C. Aguilón, A. Cruzat, O. Aravena et al. // *Immunobiology.* – 2006. – Vol. 211, N 1–2. – P. 75–84.
87. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years / E. Langholz, P. Munkholm, M. Davidsen et al. // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 107, N 1. – P. 3– 11.
88. Crohn, B.B. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity 1932 / B.B. Crohn, L. Ginzburg, G.D. Oppenheimer // *Mt. Sinai J. Med.* – 1984. – Vol. 251, N 1. – P.73–79.
89. Crohn's disease in mainland China: a systematic analysis of 50 years of research / J.J. Zheng, X.S. Zhu, Z. Huangfu et al. // *Chin J. Dig. Dis.* – 2005. – Vol. 6, N 4. – P. 175–181.
90. Cytokine network in ulcerative colitis [Electronic resource] / G. Roda, M. Marocchi, A. Sartini, E. Roda // *Ulcers.* – 2011. – Vol. 2011. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/ulcers/2011/391787>.
91. Determinants of health-related quality of life in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis / M. van der Have, K.S. van der Aalst, A.A. Kaptein et al. // *J. Crohns. Colitis.* – 2014. – Vol. 8, N 2. – P. 93–106.
92. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study / W.R. Best, J.M. Beckett, J.W. Singleton, F.J. Kern // *Gastroenterology.* – 1976. – Vol. 70, N 3. – P. 439–444.
93. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients P. Munkholm, E. Langholz, M. Davidsen et al. // *Scand. J Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 30, N 7. – P. 699–706.

94. Disease concordance, zygosity, and NOD2/CARD15 status: follow-up of a population-based cohort of Danish twins with inflammatory bowel disease / T. Jess, L. Riis, C. Jespersgaard et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100, N 11. – P. 2486–2492.
95. Disease course of inflammatory bowel disease unclassified in a European population-based inception cohort: An Epi-IBD study / J. Burisch, S.C. Zammit, P. Ellul et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 34, N 6. – P. 996–1003.18.
96. Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort-An Epi-IBD Study / J. Burisch, R.H. Katsanos, D.K. Christodoulou et al. // *J. Crohns. Colitis.* – 2019. – Vol. 13, N 2. – P. 198–208.
97. Does psychological status influence clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and other chronic gastroenterological diseases: an observational cohort prospective study [Electronic resource] / A.A. Mikocka-Walus, D.A. Turnbull, N.T. Moulding et al. // *Biopsychosoc. Med.* – 2008. – Vol. 2, N 11. – URL: <https://bpsmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1751-0759-2-11>.
98. Drossman, D.A. Psychosocial factors in ulcerative colitis and Crohn's disease / D.A. Drossman, Y. Ringel // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2000. – Vol. 5. – P. 342–357.
99. Eaden, J.A. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease / J.A. Eaden, J.F. Mayberry // *Gut.* – 2002. – Vol. 51, Suppl. 5. – P. V10–12.
100. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease / J. Cosnes, F. Carbonnel, F. Carrat et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 13, N 11. – P. 1403–1411.
101. Epidemiologic aspects of Crohn's disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943–1982 /

- J.H. Gollop, S.F. Phillips, L.J. Melton, A.R. Zinsmeister // *Gut*. – 1988. – Vol. 29, N 1. – P. 49–56.
102. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases / J. Cosnes, C. Gower-Rousseau, P. Seksik, F. Cortot // *J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 140, N 6. – P. 1785–1794.
103. Evidence of allelic heterogeneity for associations between the NOD2/CARD15 gene and ulcerative colitis among North Indians / G. Juyal, D. Amre, V. Midha et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26, N 10. – P. 1325–1332.
104. Experience of patients with inflammatory bowel disease in using a home fecal calprotectin test as an objective reported outcome for self-monitoring / S.C. Wei, C.C. Tung, M.T. Weng, J.M. Wong // *Intest. Res.* – 2018. – Vol. 16, N 4. – P. 546–553.
105. Farrel, R. Ulcerative colitis / R. Farrel, M. Pepeercorn // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 331–340.
106. Farrell, D. Interventions for fatigue in inflammatory bowel disease / D. Farrell, M. Artom, W. Czuber-Dochan et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2020. – N. 4. – P. 1465-1858.
107. Farrell, R.J. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease / R.J. Farrell, D. Kelleher // *J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 178, N 3. – P. 339–346.
108. Fecal and serum metabolomics in pediatric inflammatory bowel disease / K.L. Kolho, A. Pessia, T. Jaakkola et al. // *J. Crohns Colitis*. – 2017. – Vol. 11, N 3. – P. 321–334.
109. Fecal calprotectin correlated with endoscopic remission for Asian inflammatory bowel disease patients / W.C. Lin, J.M. Wong, C.C. Tung et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, N 48. – P. 13566 –13573.
110. Feuerstein, J.D. Crohn disease: epidemiology, diagnosis and management / J.D. Feuerstein, A.S. Cheifetz // *Mayo Clin. Proc.* – 2007. – Vol. 92, N 7. – P. 1088–1103.

111. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain / R. Dantzer, J.C. O'Connor, G.G. Freund et al. // *Nat. Rev. Neuroscience*. – 2008. – Vol. 9, N 1. – P. 46–56.
112. Fuller-Thomson, E. Depression and inflammatory bowel disease: findings from two nationally representative Canadian surveys / E. Fuller-Thomson, J. Sulman // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2006. – Vol. 12, N 8. – P. 697–707.
113. Genetic and physical mapping of the Lps locus: identification of the toll-4 receptor as a candidate gene in the critical region / A. Poltorak, I. Smirnova, X. He et al. // *Blood Cells Mol. Dis.* – 1998. – Vol. 24, N 3. – P. 340–355.
114. Genetics of inflammatory bowel disease in Asia: systematic review and meta-analysis / S.C. Ng, K.K. Tsoi, M.A. Kamm et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2012. – Vol. 18, N 6. – P. 1164–1176.
115. Ghosh, S. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey / S. Ghosh, R. Mitchell // *J. Crohns. Colitis*. – 2007. – Vol. 1, N 1. – P. 10–20.
116. Gisbert, J.P. Loss of response and re-quirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review / J.P. Gisbert, J. Panes // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104, N 3. – P. 760–767.
117. Gotlib, I.H. Cognition and depression: Current Status and future directions / I.H. Gotlib, J. Joormann // *Ann. Rev. Clin. Psychol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 285–312.
118. Graff, L.A. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management / L.A. Graff, J.R. Walker, C.N. Bernstein // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15, N 7. – P. 1105–1118.
119. Halfvarson, J. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics / J. Halfvarson, L. Bodin, C. Tysk et al. // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 124. – P. 1767–1773.



120. Halme, L. et al. Family and twin studies in inflammatory bowel disease / L. Halme, P. Paavola-Sakki, U. Turunen et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – N 12. – P. 3668–3672.
121. Hannah, G. Heritability in inflammatory bowel disease: from the first twin study to genome-wide association studies / G. Hannah, T.M. Frederik, A. Vibeke, M. Harbord // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2015. – Vol. 21, N 6. – P. 1428–1434.
122. Haroon, E. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior / E. Haroon, C.L. Raison, A.H. Miller // *Neuropsychopharmacology.* – 2012. – Vol. 37, N 1. – P. 137–162.
123. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease measured with the generic 15D instrument / J. Haapamaki, R.P. Roine, H. Sintonen et al. // *Qual. Life Res.* – 2010. – Vol. 19, N 6. – P. 919–928.
124. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease patients: the role of psychopathology and personality / A. Vidal, E. Gomes-Gil, M. Sans et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2008. – Vol. 14, N 7. – P. 977–983.
125. Hindryckx, P. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management / P. Hindryckx, V. Jairath, G. D'Haens // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 13, N 11. – P. 654–664.
126. Hollander, D. Inflammatory bowel diseases and brain-gut axis / D. Hollander // *Journal of Physiology and Pharmacology.* – 2003. – Vol. 55. – P. 183–190.
127. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease / L. Jostins, S. Ripke, R.K. Weersma et al. // *Nature.* – 2012. – Vol. 491, N 7422. – P. 119–124.
128. IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: acute severe ulcerative colitis - evidence-based consensus statements / J.H. Chen, J.M. Andrews, V. Kariyawasam, N. Moran // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 44, N 2. – P. 127–144.

129. Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease / T. Hisamatsu, T. Kanai, Y. Mikami et al. // *Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 137, N 3. – P. 283–297.
130. Immunomodulatory effects of vitamin D on innate and adaptive immune responses to *Streptococcus pneumoniae* / M. Olliver, L. Spelmink, J. Hiew et al. // *J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 208, N 9. – P. 1474–1481.
131. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis / L. Beaugerie, N. Massot, F. Carbonnel // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96, N 7. – P. 2113–2116.
132. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study / C. Mittermaier, C. Dejaco, T. Waldhoer et al. // *Psychosom. Med.* – 2004. – Vol. 66, N 1. – P. 79–84.
133. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study / S.C. Ng, W. Tang, J.Y. Ching et al. // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 145, N 1. – P. 158–165.
134. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review / N.A. Molodecky, I.S. Soon, D.M. Rabi et al. // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 142, N 1. – P. 46–54.e42.
135. Inflammatory bowel disease / J. Wehkamp, M. Götz, K. Herrlinger et al. // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2016. – Vol. 113. – P. 72–82.
136. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease / A. Geremia, P. Biancheri, P. Allan et al. // *Autoimmun. Rev.* – 2014. – Vol. 13, N 1. – P. 3–10.
137. Interleukin 4 in inflammatory bowel disease and mucosal immune reactivity / G.A. West, T. Matsuura, A.D. Levine et al. // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110, N 6. – P. 1683–1695.
138. Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease / P. Munkholm, E. Langholz, M. Davidsen et al. // *Gastroenterology.* – 1993. – Vol. 105, N 6. – P. 1716–1723.

139. Janeway, C.A. The T cell receptor as a multicomponent signaling machine: CD4/CD8 coreceptors and CD45 in T cell activation / C.A. Janeway // *Ann. Rev. Immunol.* – 1992. – Vol. 10. – P. 645–674.
140. Jess, T. Disease concordance, zygosity, and NOD2/CARD15 status: follow-up of a population-based cohort of Danish twins with inflammatory bowel disease / T. Jess, L. Riis, C. Jespersgaard et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 2486–2492.
141. Keefer, L. Reconsidering the methodology of "stress" research in inflammatory bowel disease / L. Keefer, A. Keshavarzian, E. Mutlu // *J. Crohns. Colitis.* – 2008, – Vol. 2, N 3. – P. 193–201.
142. Khor, B. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease / B. Khor, A. Gardet, R.J. Xavier // *Nature.* – 2011. – Vol. 474. – P.307–317.
143. Kiank, C. Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: role of corticotropin-releasing factor receptors / C. Kiank, Y. Tach'e, M. Larauche // *Brain Behav. Immun.* – 2010. – Vol. 24, N 1. – P. 41–48.
144. Kirsner, J.B. Familial occurrences of ulcerative colitis, region enteritis and ileocolitis / J.B. Kirsner, J.A. Spencer // *Ann. Intern. Med.* – 1963. – Vol. 59. – P. 133–144.
145. Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission / A. Vidal, E. Gómez-Gil, M. Sans et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, N 4. – P. 775–781.
146. Lio, D. Colombo and et al Genetically Determined High Setting of TNF- $\alpha$  Influences Immunologic Parameters of HLA-B8, DR3 Positive Subjects: Implications for Autoimmunity / D. Lio, A. Candore // *Human Immunology.* – 2001. – Vol. 62. – P. 705–713.
147. Loftus, E.V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences / E.V. Loftus // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126, N 6. – P. 1504–1517.

148. Loftus, E.V. Epidemiology of inflammatory bowel disease / E.V. Loftus, W.J. Sandborn // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2002. – Vol. 31, N 1. – P. 1–20.
149. Loftus, E.V. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review / E.V. Loftus, P. Schoenfeld, W.J. Sandborn // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16, N 1. – P. 51–60.
150. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease / L. Lix, L.A. Graff, J.R. Walker et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2008. – Vol. 14, N 11. – P. 1575–1584.
151. Mackner, L.M. Psychosocial functioning in pediatric inflammatory bowel disease / W.V. Crandall, E.M. Szigethy, E.M. Szigethy // *Inflamm. Bowel. Dis.* – 2006. – Vol. 12, N 3. – P. 239–244.
152. Maes, M. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression / M. Maes, R. Smith, S. Scharpe // *Psychoneuroendocrinology* – 1995. – Vol. 20, N 2. – P. 111–116.
153. Maunder, R. Mediators of stress effects in inflammatory bowel disease: not the usual suspects / R. Maunder // *Journal of Psychosomatic Research.* – 2000. – Vol. 48, N 6. – P. 569–577.
154. Mawdsley, J.E. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications / J.E. Mawdsley, D.S. Rampton // *Gut.* – 2005. – Vol. 54, N 10. – P. 1481–1491.
155. Medzhitov, R. A human homologue of the *Drosophila* toll protein signals activation of adaptive immunity / R. Medzhitov, P. Preston-Hurlburt, C.A. Janeway // *Nature.* – 1997. – Vol. 388, N 6640. – P. 394–397.
156. Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis / C. Taxonera, D. Olivares, J.L. Mendoza et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, N 27. – P. 9170–9177.

157. Perinatal and early life risk factors for inflammatory bowel disease / S.E. Roberts, C.J. Wotton, J.G. Williams et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, N 6. – P. 743–749.
158. Permanent work disability in Crohn's disease / A.N. Ananthakrishnan, L.R. Weber, J.F. Knox et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, N 1. – P. 154–161.
159. Plevy, S. The immunology of inflammatory bowel disease // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2002. – Vol. 31, N 1. – P. 77–92.
160. Porcelli, P. A prospective study of the relationship between disease activity and psychologic distress in patients with inflammatory bowel disease / P. Porcelli, C. Leoci, V. Guerra // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 31, N 8. – P. 792–796.
161. Prevalence of Bowel Damage Assessed by Cross-Sectional Imaging in Early Crohn's Disease and its Impact on Disease Outcome / G. Fiorino, M. Morin, S. Bonovas et al. // *J. Crohns. Colitis.* – 2017. – Vol. 11, N 3. – P. 274–80.
162. Psychological aspects of inflammatory bowel disease / T. Hisamatsu, N. Inoue, T. Yajima et al. // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 42. – P. 34–40.
163. Psychological Issues in Inflammatory Bowel Disease: An Overview [Electronic resource] / M.S. Sajadinejad, K. Asgari, H. Molavi et al. // *Gastroenterology Research and Practice.* – 2012. – Vol. 2012. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3388477>.
164. Quality-of-Life Measurement in Patients with Inflammatory Bowel Disease Receiving Social Support / S. Oliveira, C. Zaltman, C. Elia et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007. – Vol. 13, N 4. – P. 470–474.
165. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease / J. Guardiola, T. Lobatón, E. Cerrillo et al. // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 41, N 8. – P. 514–529.

166. Review on the influence of stress on immune mediators, neuropeptides and hormones with relevance for inflammatory bowel disease / J.H. Niess, H. Mönikes, A.U. Dignass et al. // *Digestion*. – 2002. – Vol. 65, N 3. – P. 131–140.
167. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort / K.T. Thia, W.J. Sandborn, W.S. Harmsen et al. // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139, N 4. – P.1147–1155.
168. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis / V. Bergeron, A. Vienne, H. Sokol et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, N 11. – P. 2405–2411.
169. Risk matrix for prediction of advanced disease in a population-based study of patients with Crohn's disease (the IBSEN Study) / I.C. Solberg, M. Cvancarova, V.H. Vatn et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2014. – Vol. 20, N 1. – P. 60–68.
170. Rohleder, N. Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress / N. Rohleder // *Psychosom. Med.* – 2014. – Vol. 76, N 3. – P. 181–189.
171. Salim, S.Y. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases / S.Y. Salim, J.D. Söderholm // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2011. – Vol. 17, N 1. – P. 362–381.
172. Sandborn, W.J. Current directions in IBD therapy: what goals are feasible with biological modifiers? / W.J. Sandborn // *Am. J. Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 135, N 5. – P. 1442–1447.
173. Schroeder, K.W. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study / K.W. Schroeder, W.J. Tremaine, D.M. Ilstrup // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 317, N 26. – P. 1625–1629.

174. Seah, D. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis / D. Seah, P. De Cruz // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 43, N 4. – P. 482–513.
175. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis / M. Rutter, B. Saunders, K. Wilkinson et al. // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126, N 2. – P. 451–459.
176. Singh, S. Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? / S. Singh, L.A. Graff, C.N. Bernstein // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104, N 5. – P. 1298–1313.
177. Sirois, F. Psychological adjustment to inflammatory bowel disease: the importance of considering disease activity / F. Sirois // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 2970–2972.
178. Slavich, G.M. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression / G.M. Slavich, M.R. Irwin // *Psychol. Bull.* – 2014. – Vol. 140, N 3. – P. 774–815.
179. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis / S.S. Mahid, K.S. Minor, R.E. Soto et al. // *Mayo Clin. Proc.* – 2006. – Vol. 81, N 11. – P. 1462–1471.
180. Socioeconomic and psychological factors associated with nonadherence to treatment in inflammatory bowel disease patients: results of the ISSEO survey / S. Nahon, P. Lahmek, C. Saas et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2011. – Vol. 17, N 6. – P. 1270–1276.
181. Soderholm, J.D. Stress and the gastrointestinal tract II. Stress and intestinal barrier function / J.D. Soderholm, M.H. Perdue // *Am. J. Physiol.* – 2001. – Vol. 280, N 1. – P. G7–G13.
182. State of the art: IBD therapy and clinical trials in IBD / K.L. Isaacs, J.D. Lewis, W.J. Sandborn et al. // *Inflamm. Bowel. Dis.* – 2005. – Vol. 11, Suppl. 1. – P. S3–S12.

183. Stress maladjustment in the pathoetiology of ulcerative colitis / T. Kuroki, A. Ohta, Y. Aoki et al. // *J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42, N 7. – P. 522–527.
184. Stress-related peripheral neuroendocrine-immune interactions in women with ulcerative colitis / J. Langhorst, P.M. Cobelens, A. Kavelaars et al. // *Psychoneuroendocrinology.* – 2007. – Vol. 32, N 8–10. – P. 1086–1096.
185. Strober, W. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases / W. Strober, I.J. Fuss // *Jr. Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 140, N 6. – P. 1756–1767.
186. Su1303 Prevalence and Disease Characteristics of Inflammatory Bowel Disease (IBD) in Chinese: Results From a Nationwide Population-Based Registry / S.C. Ng, W.K. Leung, M.K. Li et al. // *Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 148, N 4. – P. S467.
187. Sugihara, K. The Role of Dietary Nutrients in Inflammatory Bowel Disease / K. Sugihara, T.L. Morhardt, N. Kamada // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 1–16.
188. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County / K.V. Winther, T. Jess, T. Langholz et al. // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 125, N 6. – P. 1576–1582.
189. Targeting TNF- $\alpha$  for the treatment of inflammatory bowel disease / T. Billiart, P. Rutgeerts, M. Ferrante et al. // *Expert. Opin. Biol. Ther.* – 2014. – Vol. 14, N 1. – P. 75–101.
190. The Association of Inflammatory Bowel Diseases with Autoimmune Disorders: A Report from the epi-IIRN / S. Bar Yehuda, R. Axlerod, O. Toker et al. // *J. Crohns. Colitis.* – 2019. – Vol. 13, N 3. – P. 324–329.
191. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease / M. Harbord, V. Annese, S.R. Vavricka et al. // *J. Crohns. Colitis.* – 2016. – Vol. 10, N 3. – P. 239–254.
192. The incidence and risk factors for developing depression after being diagnosed with inflammatory bowel disease: a cohort study / A.J. Panara,



- A.J. Yarur, B. Rieders et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 39, N 8. – P. 802–810.
193. Theoharides, T.C. Critical role of mast cells in inflammatory bowel diseases and the effect of acute stress / T.C. Theoharides, D.E. Cochrane // *J. Neuroimmunol.* – 2004. – Vol. 146, N 1–2. – P. 1–12.
194. Therapeutic effect of vitamin D supplementation in a pilot study of Crohn's patients / L. Yang, V. Weaver, J.P. Smith et al. // *Clin. Transl. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 4, N 4. – P. e33.
195. TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$  primed canine stem cell-derived extracellular vesicles alleviate experimental murine colitis [Electronic resource] / J.H. An, Q. Li, D.H. Bhang et al. // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10, N 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7005871>.
196. TNF- $\alpha$  promoter single nucleotide polymorphisms are markers of human ancestry / A. Baena, J.Y. Leung, A.D. Sullivan et al. // *Genes and Immunity.* – 2002. – Vol. 3, N 8. – P. 482–487.
197. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology / M.S. Silverberg, J. Satsangi, T. Ahmad et al. // *Can. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 19, Suppl. A. – P. 5–36.
198. Ulcerative colitis / I. Ordás, L. Eckmann, M. Talamini et al. // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380, N 9853. – P. 1606–1619.
199. Ulcerative colitis / R. Ungaro, S. Mehandru, P.B. Allen et al. // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, N 10080. – P. 1756–1770.
200. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study) / M. Henriksen, J. Jahnsen, I. Lygren et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2006. – Vol. 12, N 7. – P. 543–550.
201. Vitamin D deficiency in outpatients with inflammatory bowel disease: prevalence and association with clinical-biological activity / M.R. Olmedo, V.I. González, O.G. Fuster et al. // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2019. – Vol. 111, N 1. – P. 46–55.

202. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life / A. Ulitsky, A.N. Ananthakrishnan, A. Naik et al. // *J. Parenter Enteral. Nutr.* – 2011. – Vol. 35, N 3. – P. 308–316.
203. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort study / W.D. Leslie, N. Miller, L. Rogala, C.N. Bernstein // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, N 6. – P. 1451–1459.
204. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and the immune system / M.T. Cantorna, Y. Zhu, M. Froicu, A. Wittke // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 80, N 6. – P. 1717S–1720S.
205. Wei, S.C. Could fecal calprotectin enter mainstream use for diagnosing and monitoring inflammatory bowel disease? / S.C. Wei // *Intest. Res.* – 2016. – Vol. 14, N 4. – P. 293–294.
206. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines “Inflammatory Bowel Disease” Update August 2015. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015 / C.N. Bernstein, A. Eliakim, S. Fedail et al. // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 50, N 10. – P. 803–818.
207. Zung, W.W. A self-rating depression scale / W.W. Zung, N.C. Durham // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1965. – Vol. 12, N 1. – P. 63–70.