

На правах рукописи

Койнова Ирина Александровна

**РОЛЬ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И ГЕНЕТИЧЕСКОГО
ПОЛИМОРФИЗМА TNF- α В КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Белобородова Екатерина Витальевна

Официальные оппоненты:

Абдулганиева Диана Ильдаровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Осипенко Марина Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2020 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) по адресу: Томская область, г. Томск, ул. Московский тракт 2, 634050.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, <http://medlib.tomsk.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2020 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Саприна Татьяна Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), по тяжести течения, частоте госпитализаций, уровню инвалидизации занимают одну из ведущих позиций среди заболеваний органов пищеварения [Ткачев А.В. и соавт., 2012; J. Burisch et al., 2019]. Распространенность ВЗК в мире продолжает неуклонно расти [Воробьев Г.И., 2008; Ивашкин В.Т. и соавт., 2013; Белоусова Е.А. и соавт., 2018; Губонина И.В. и соавт., 2019; J. Burisch et al., 2019]. ВЗК характеризуются рецидивирующим и вариабельным течением, зачастую клинические проявления не соответствуют морфологической активности процесса [Осипенко М.Ф. и соавт., 2016; Белоусова Е.А. и соавт., 2018].

Степень разработанности темы исследования

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- α) [Halme L. et al., 2006; Abraham C. et al., 2009; Khor V. et al., 2011; Ивашкин В.Т. и соавт., 2017]. Значение генетической предрасположенности в развитии ВЗК несомненно [Габруская Т.В., 2009; S.C. Ng, 2012; Валуйских Е.Ю., 2012; Brant S.R., 2013; Якубовская А.Г., 2013; Hannah G. et al., 2015], около 5–20% пациентов с ВЗК имеют, по крайней мере, одного близкого родственника с аналогичным заболеванием [Plevy S., 2002; Halme L. et al., 2006; Gordon H. et al., 2015].

Хроническое рецидивирующее воспаление, лежащее в основе ВЗК, характеризуется повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, среди которых ключевым выступает TNF- α [Lio D. et al., 2001; Strober W. et al., 2011; An J.H. et al., 2020]. Выявлены некоторые особенности цитокинового профиля при БК и ЯК, но до сих пор не установлена их взаимосвязь с факторами среды и психическим статусом пациентов [Cantor M.J. et al., 2005; Mittal R.D. et al., 2007; Валуйских Е.Ю. и соавт., 2008].

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, некоторые кишечные инфекции и др. [Mackner L.M. et al., 2006; Singh, S. et al., 2009; Roberts S.E. et al., 2011; Назаренко Л.И. и соавт., 2012; Sheila Reddy M.W. et al., 2017; Абдулганиева Д.И., 2018; Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., 2019]. 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 [Farrel R. et al., 2002; Румянцев В.Г., 2009; Molodecky N.A. et al., 2012]. 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 [Mawdsley J.E. et al., 2005; Burisch J. et al., 2019]. 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 [Fuller-Thomson E. et al., 2006; Graff L.A. et al., 2009; Häuser W. et al., 2011; Farrell D. et al., 2020]. Хроническое воспаление является важнейшим фактором риска депрессивных эпизодов [Dantzer R. et al., 2008]. При этом подчеркивается роль провоспалительных цитокинов в развитии депрессивных состояний за счет увеличения активности гипоталамо-гипофизарно-адреналового пути, изменения метаболизма серотонина и нейровегетативной патологии [Maes M. et al., 1995; W. Häuser et al., 2011; Farrell D. et al., 2020].

Исследователи пытались установить взаимосвязи между тревогой, депрессией и симптомами кишечного воспаления, но окончательно не установлено значение психоэмоционального статуса больного в развитии и прогрессировании ЯК и БК [Porcelli P. et al., 1996; Mikocka-Walus A.A. et al., 2008; Yanxia G. et al., 2019]. 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 работы: 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).

Задачи исследования:

1. Изучить в сравнительном аспекте особенности клинического течения язвенного колита и болезни Крона на современном этапе.
2. Определить взаимосвязи средовых факторов и иммуногенетических показателей системы *TNF-α* с особенностями клинического течения язвенного колита и болезни Крона.
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-α* (G-308A), сывороточной концентрации *TNF-α* 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-α*. 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-α* (G-308A) с развитием и тяжестью течения БК и ЯК. Наличие аллеля «А» гена *TNF-α* (G-308A) взаимосвязано с формированием тяжелого течения ЯК. В условиях БК полиморфизм гена *TNF-α* (G-308A) не ассоциирован с тяжестью течения заболевания, однако у данной группы больных продемонстрировано преобладание частоты аллеля «А» гена *TNF-α* (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-α* (G-308A). Установлено, что концентрация *TNF-α* 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-α*, факторов внешней среды.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о существовании взаимосвязи клинического течения ВЗК с внешнесредовыми факторами, психоэмоциональным статусом

пациента и иммуногенетическими показателями системы TNF- α , 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- α и полиморфизма гена *TNF- α* (G-308A) для определения характера и тяжести течения БК и ЯК. У лиц с ЯК при выявлении аллели «А» полиморфизма гена *TNF- α* (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: группа БК (63 пациента), и группа ЯК (61 пациент), вместе эти группы составили группу ВЗК. 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. 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, влияющими на течение ВЗК выступают курение, стресс, городская среда и гиповитаминоз D. Носительство мутации гена *TNF- α* (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.

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 ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ. Результаты работы внедрены в практику терапевтического отделения ОГАУЗ ТОКБ.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом выборки, современными методами обследования и корректными методами обработки полученных данных.

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.

Публикации

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 наук.

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, библиографического указателя. Библиографический указатель включает в себя 207 источников, из них 52 отечественных и 155 зарубежных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Набор пациентов проводился на базе ОГАУЗ ТОКБ, Клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, а также на амбулаторном приеме при посещении гастроэнтерологов города Томска в период с 2016 по 2018 гг.

В исследование методом сплошной выборки было включено 124 человека с ВЗК: 63 пациента с БК (31 женщина (49,1%) и 32 мужчины (50,9%) соответственно) и 61 пациент с ЯК (35 женщин (57,4%) и 26 мужчин (42,6%)). Возраст пациентов с ВЗК варьировался в диапазоне от 18 до 72 лет, медиана возраста пациентов в группе БК составила 34 (23; 50) года, в группе ЯК 41 (30; 54) год, ($p=0,017$). Все пациенты были информированы о целях и задачах проводимого исследования.

Критериями включения в исследование служили: наличие у пациента эндоскопической картины, соответствующей диагнозу БК или ЯК и морфологически подтвержденного хронического кишечного воспаления, 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 обследовано 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.

Комплекс исследований включал анализ клинико-эпидемиологических, анамнестических данных, определение характера и тяжести течения заболевания. Согласно рекомендациям российской гастроэнтерологической ассоциации от 2017 года [Ивашкин В.Т. и соавт., 2017] для установления характера течения и тяжести БК и ЯК необходимо учитывать несколько критериев: тяжесть текущего обострения, распространенность поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наличие внекишечных проявлений и осложнений, частота обострений заболевания, рефрактерность к лечению.

Дополнительно проводилась оценка психоэмоционального статуса пациента по нескольким шкалам: сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМОЛ), опросник невротических расстройств Е. Александровича, шкала самооценки депрессии Цунга и шкала тревоги Спилбергера-Ханина.

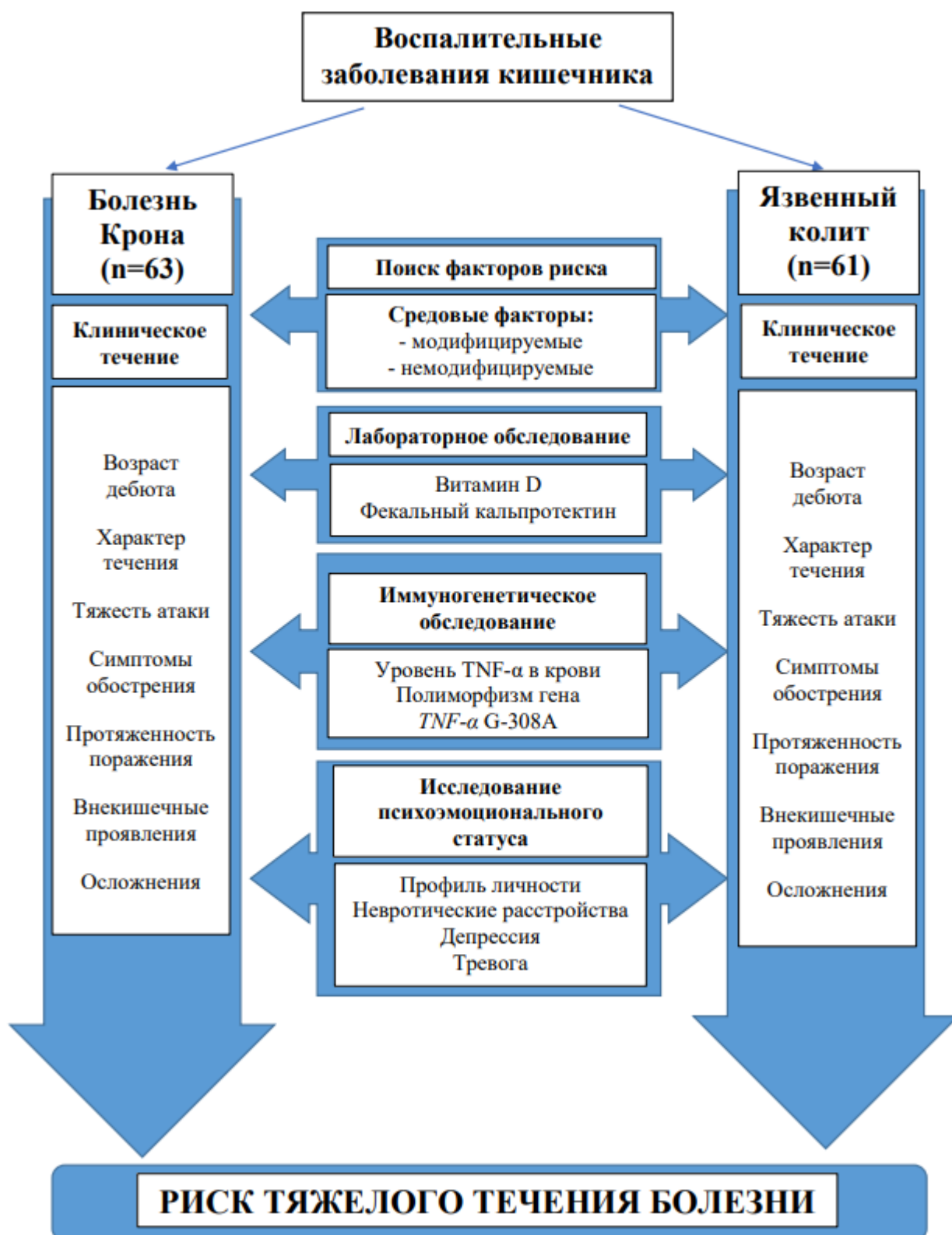
Уровень витамина D в сыворотке крови определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Уровень фекального кальпротектина в образцах кала пациентов с ВЗК определялся методом количественного иммуноферментного анализа (ИФА).

В работе также проводилось определение у пациентов с ЯК и БК уровня TNF- α в сыворотке крови и полиморфизма гена *TNF- α* G-308A. Концентрацию TNF- α в сыворотке крови определяли методом ИФА по инструкциям, предлагаемым производителями тест-систем с использованием набора реагентов «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», ЗАО «Вектор-Бест», РФ. 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). Анализ полиморфизма G-308A гена *TNF- α* проводился путем амплификации соответствующих участков генома с помощью метода полимеразной цепной реакции. ДНК выделялось методом фенольной экстракции, используя коммерческий набор «Вектор ДНК экстракция» производитель ЗАО «Вектор-Бест», РФ. Исследования выполнены на базе НИИ Медицинской генетики Томского НИМЦ (г. Томск, директор профессор В.А. Степанов).

Статистическую обработку результатов выполняли методами описательной, частотной и сравнительной статистики с помощью 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. Сравнение качественных переменных проводили с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для поиска предикторов тяжелого течения БК и ЯК 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 БК и ЯК.

Дизайн исследования



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование клинического течения ВЗК

1. Исследование клинических вариантов течения БК и ЯК

Тяжесть атаки ВЗК. Оценка тяжести обострения БК проведена с использованием индекса Беста (Best, CDAI), который по группе составил 320 (178; 385) баллов, что приближается к среднетяжелой атаке. Тяжесть обострения ЯК была оценена с помощью индекса активности Мейо (Mayo, DAI), который по группе составил 5 (4; 7) баллов, что соответствует атаке средней степени тяжести.

Сводные данные по распределению пациентов в зависимости от тяжести атаки ЯК и БК отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Тяжесть обострения ЯК и БК

Группа Подгруппа	ВЗК		ЯК		БК		Сравнение
	n	%	n	%	n	%	
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)

Распространенность поражения ЖКТ. 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. 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. Лишь у 4 пациентов с БК диагностировано сочетанное поражение кишечника и верхних отделов ЖКТ. 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 (нестриктурирующая непенетрирующая) форма БК выявлена у 28 (44,5%) пациентов, стриктурирующая (стенозирующая) форма – у 10 (15,7%) больных, пенетрирующая (свищевая) – у 25 человек (39,6%). 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. При определении характера течения ВЗК установлено, что впервые возникшая БК была диагностирована у 14 (22,3%) пациентов, у 22 (35%) человек имело место хроническое непрерывное течение, у остальных – 27 (42,9%) больных наблюдалось хроническое рецидивирующее течение с редкими атаками. 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, и каждый пятый пациент (19,7%) имел хроническое непрерывное течение, которое отличается отсутствием периодов ремиссии более 3 месяцев. Таким образом, частые рецидивы заболевания выявлены у 1/3 пациентов с БК и у 1/5 с ЯК.

Клиническая картина обострения ЯК и БК. Для оценки особенностей клинической картины ВЗК проведен сравнительный анализ симптомов текущего обострения заболевания. При БК обострение заболевания у большинства пациентов 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 (таблица 2). По данным ряда исследований данные симптомы характерны лишь для трети пациентов [Ткачев А.В. и соавт., 2012; Валуйских Е.Ю. и соавт., 2012; Бодрягина Е.С. и соавт., 2013; Белоусова Е.А. и соавт. 2018]. При ЯК также выявлено, что 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 [Ткачев А.В. и соавт., 2012; Валуйских Е.Ю. и соавт., 2012; Бодрягина Е.С. и соавт., 2013; Белоусова Е.А. и соавт. 2018].

Таблица 2 – Симптомы текущей атаки ВЗК

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

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

Внекишечные проявления ВЗК. По результатам работы внекишечные проявления были выявлены у каждого пятого пациента с ВЗК (таблица 3).

Таблица 3 – Внекишечные проявления ВЗК

Симптом	БК (n=63)	ЯК (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=0,65
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

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

Осложнения ВЗК. Осложнения ВЗК также являются важной характеристикой тяжести течения болезни и в исследовании проведен их анализ. Обобщенные сравнительные данные по наличию осложнений при БК и ЯК отражены в таблице 4.

Таблица 4 – Осложнения ВЗК

Осложнение	БК (n=63)	ЯК (n=61)	Сравнение
Анемия	Легкая	9 (14,8%)	p=0,410
	Средняя	7 (11,1%)	
	Тяжелая	2 (3,2%)	
Белковая недостаточность	8 (12,7%)	5 (8,2%)	p=0,431

Осложнение	БК (n=63)	ЯК (n=61)	Сравнение
Стриктуры	18 (28,6%)	1 (1,6%)	p<0,001
Парапроктит	8 (12,7%)	0 (0%)	p=0,004
Свищи	27 (42,9%)	0 (0%)	p<0,001
Кишечная непроходимость	9 (14,3%)	0 (0%)	p=0,002
Кишечное кровотечение	3 (5,7%)	7 (11,5%)	p=0,248
<i>Примечание: n – количество пациентов; p – статистическая значимость различий (различия значимы при p<0,05)</i>			

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 (n=22, 35%). У каждого десятого пациента с ВЗК обострение связано с нарушением приверженности к терапии, формированием гормональной зависимости ($r=0,40$; $p<0,001$)

Таким образом, в результате комплексного клиничко-лабораторно-эндоскопического обследования при БК треть пациентов имели тяжелое течение заболевания: 7,9% больных имели тяжелое течение заболевания за счет высокой активности атак, 35% пациентов за счет непрерывно-рецидивирующего течения, у 49,3% пациентов с БК выявлено сочетанное поражение тонкого и толстого кишечника. Для большинства пациентов с БК (47,6%) атаки болезни имеют среднюю степень тяжести. При ЯК также треть пациентов имели тяжелое течение заболевания: 16,4% пациентов за счет высокой активности атак, 19,7% за счет непрерывно-рецидивирующего течения, при этом у 42,6% пациентов выявлен тотальный колит. У большинства пациентов с ЯК (45,9%) выявлено среднетяжелое обострение заболевания.

Стаж заболевания. Средний стаж заболевания 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. 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 ($r=0,34$). 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. Стаж ЯК был ассоциирован с наличием внекишечных проявлений ($r=0,35$) и группы инвалидности ($r=0,35$).

2. Исследование модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития и неблагоприятного течения ВЗК

Показано, что возраст дебюта заболевания у большинства пациентов с БК приходился на период 20-40 лет, при ЯК – на возраст 26-47 лет, что сопоставимо с данными, полученными в результате исследований в регионах России [Ткачев А.В. и соавт., 2012; Бодрягина Е.С. и соавт., 2013]. Дебют БК в возрасте до 16 лет выявлен практически у каждого пятого пациента (n=12, 19,1%), при этом ранний дебют БК был ассоциирован с тяжелым течением заболевания, сложностями в подборе терапии [West G.A. et al., 1996; Беренс Р. И соавт., 2005].

Для оценки вклада средовых факторов на течение ВЗК уточнялся ряд социодемографических и анамнестических данных, среди которых учитывали как модифицируемые, так и немодифицируемые факторы (таблица 5).

Исследование влияния факторов среды на течение БК показало, что большинство пациентов являются жителями города, при этом стресс как фактор обострения был характерен лишь для каждого шестого пациента (15,9%), большинство из которых были активными курильщиками, при этом для них была характерна большая распространенность кишечного воспаления. У каждого десятого пациента с БК обострение было спровоцировано отказом от базисной терапии. В группе БК кишечное воспаление у каждого седьмого пациента (14,3%)

сочеталось с наличием других аутоиммунных заболеваний. При этом наличие комплекса аутоиммунных болезней было сопряжено с проживанием в городской среде, что отражает роль экологических факторов в реализации иммунных заболеваний.

Таблица 5 – Средовые факторы при ВЗК

Параметр		БК (n=63)	ЯК (n=61)	Сравнение
Возраст пациента, лет		34 (23; 50)	41 (30; 54)	p=0,017
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%)	p=0,011
Отягощенная наследственность по аутоиммунным заболеваниям		1 (1,6%)	5 (8,2%)	p=0,086
Иные аутоиммунные заболевания в анамнезе		9 (14,3%)	0 (0%)	p=0,002
Курение		9 (14,3%)	9 (14,8%)	p=0,941
Провоцирующие факторы текущего обострения				
Инсоляция		0 (0,0%)	5 (8,2%)	p=0,020
Погрешность в питании		3 (4,8%)	5 (8,2%)	p=0,436
Стресс		10 (15,9%)	25 (41,0%)	p=0,002
Нарушение комплаенса		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 p<0,05); Me – медиана; Q1; Q3 – нижний; верхний квартили.</i>				

Исследование влияния факторов среды на течение ЯК показало, что подавляющее большинство пациентов являются городскими жителями (80,3%). Психосоциальный 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 16%, что указывает на большую психосоциальную лабильность пациентов с ЯК. При этом лица, отмечающие стресс как фактор обострения, чаще являлись курильщиками, и для них была характерна большая распространенность колита.

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. 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). Дефицит витамина D обнаружен у 45% пациентов с ЯК, полученные данные сопоставимы с другими исследованиями [Olmedo M.R. et al., 2019]. 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.

3. Исследование параметров системы TNF- α у пациентов с ВЗК

Медианный уровень сывороточной концентрации провоспалительного цитокина TNF- α 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, что еще раз подтверждает участие данного цитокина в реализации воспаления при ВЗК. При ЯК была установлена прямая корреляционная связь между сывороточным уровнем TNF- α и индексом активности Mayo ($r = 0,333$). Кроме этого выявлена минимальная прямая корреляция между концентрацией TNF- α и протяженностью поражения кишечника при ЯК ($r = 0,288$), а также с наличием анемии различной степени выраженности ($r = 0,366$). При БК также отмечалась аналогичная взаимосвязь с активностью заболевания по шкале CDAI ($r = 0,404$).

Ранее в исследованиях было установлено, что генотипы G/A и A/A для гена TNF- α G-308A несут повышенный риск развития аутоиммунных заболеваний, в том числе ВЗК [Ваена А. at al., 2002; Коненков В.И. и соавт., 2008; Hironz P. at al., 2014]. Частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов G-308A гена TNF- α изученной выборки пациентов с ВЗК представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Частота аллелей и генотипов полиморфных вариантов (G-308A) гена TNF- α при ВЗК в сравнении с группой контроля

Полиморфизм	Генотипы и аллели	ЯК			БК			Контроль	
		n	Частота, %	p	n	Частота, %	p	n	Частота, %
Ген TNF- α 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 $p < 0,05$)

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, что в 6 раз выше в сравнении с группой контроля. Изученный полиморфизм был выявлен у всех лиц с дебютом БК до 16 лет. 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 7).

Таблица 7 – 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

Группа наблюдения		Язвенный колит						Болезнь Крона					
		G/G		G/A		A/A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
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
Примечание: n – количество пациентов													

Корреляционный анализ выявил умеренную прямую корреляцию ($r=0,424$) между наличием патологического аллеля «А» гена *TNF- α* (G-308A) и баллами по шкале Mayo в группе ЯК. Наличие аллеля «А» гена *TNF- α* (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- α* (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- α* выявлено не было. Также корреляционный анализ не выявил ассоциаций между полиморфизмом *TNF- α* и наличием внекишечных проявлений или осложнений в группе БК.

Исследование психоэмоционального статуса пациентов с ВЗК

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

1. Анализ личностных особенностей пациентов с ЯК и БК при помощи опросника СМОЛ

Определение личностных особенностей пациентов (опросник СМОЛ) [Зайцев В.П., 1981], страдающих ВЗК, показало, что более половины пациентов имели гармоничный профиль личности. Только 1/3 пациентов в равной степени в группах БК и ЯК проявляли черты личностной дисгармонии. При БК преобладали пациенты ипохондричные и депрессивные, а в группе ЯК чаще встречались личности склонные к формированию сверхценных идей (паранойальный тип) (таблица 8).

Таблица 8 – Личностные особенности пациентов с ВЗК в сравнении с контрольной группой

Показатель СМОЛ	Описание			Сравнение	
	Контроль	БК	ЯК	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)	p=0,001	p ₁ <0,001 p ₂ =0,018 p ₃ =0,283
Истерия (Pd)	48,9 (46,0; 53,1)	53,1 (48,9; 61,3)	53,1 (46,7; 57,8)	p=0,011	p ₁ =0,003 p ₂ =0,064 p ₃ =0,407
Психопатия (Pd)	42,0 (35,6; 47,3)	43,6 (37; 55,7)	41,7 (37; 53)	p=0,350	

Показатель СМОЛ	Описание			Сравнение	
	Контроль	БК	ЯК	М/гр.	Внутри/гр.
	n=40	n=63	n=61		
Паранояльность (Pa)	41,2 (36,2; 44,1)	51,2 (44,1; 61,3)	51,2 (41,2; 61,4)	p<0,001	p₁<0,001 p₂<0,001 p₃=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): p₁ – сравнение контроля с БК; p₂ – сравнение контроля с ЯК; p₃ – сравнение БК с ЯК. Me – медиана, Q₁; Q₃ – нижний; верхний квартили.

При БК наибольшие прямые взаимосвязи с личностными особенностями пациентов показали такие симптомы, как диарея с примесью крови, 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 ассоциировались с тяжелым течением заболевания. Длительное течение БК (более 5 лет) было взаимосвязано 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) ($r=0,32$, $p=0,016$). При этом личностные особенности больного при ЯК не показали значимых взаимосвязей с такими параметрами течения болезни как наличие осложнений и внекишечных проявлений, протяженностью колита, продолжительностью заболевания, при том, что медианный уровень значений 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 требуют дальнейшего изучения.

2. Варианты невротических расстройств у пациентов с ВЗК

При определении невротических расстройств с помощью опросника Александровича [Карвасарский Б.Д., 2014] у пациентов с ВЗК выявлено значительное повышение уровня ипохондрических, истерических расстройств, трудности в социальных контактах, нарушения сна. По этим шкалам медианный уровень превышал средний показатель и был статистически значимо выше, в сравнении с контрольной группой, что вновь указывает на несомненный вклад болезни в психоэмоциональное состояние пациента (таблица 9).

При БК тяжесть течения заболевания напрямую связана с развитием невротических расстройств, когда ключевыми факторами выступали диарейный синдром и формирование осложнений, преимущественно парапроктитов и свищей. При ЯК, напротив, подобных взаимосвязей обнаружено не было. Полученный результат вновь позволяет предположить, что особенности психоэмоционального статуса могут служить предикторами развития ЯК, независимо от характера дальнейшего течения процесса, а при БК выступают лишь сопутствующим фактором течения заболевания.

Таблица 9 – Медианный уровень баллов по шкалам опросника Александровича у пациентов с ВЗК в сравнении с контрольной группой

Показатель Опросник Александровича	Описание		Сравнение		
	Контроль	БК	ЯК	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)	p<0,001	p₁=0,003 p₂<0,001 p ₃ =0,340
Навязчивости	8,9 (0; 25,7)	23,2 (14,3; 41,1)	21,4 (14,3; 37,1)	p<0,001	p₁<0,001 p₂=0,003 p ₃ =0,595
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)	p=0,002	p₁=0,003 p₂=0,015 p ₃ =0,443
Психастенические нарушения	22,4 (0,5; 34,2)	26,5 (14,3; 49)	24,5 (13,8; 44,9)	p=0,031	p₁=0,036 p ₂ =0,068 p ₃ =0,322
Соматические нарушения	19,7 (5,7; 34,1)	19,9 (11,1; 27)	23,3 (11,9; 32,3)	p=0,309	

Примечание: n – количество пациентов; p – статистическая значимость различий (различия значимы при p<0,05): p₁ – сравнение контроля с БК; p₂ – сравнение контроля с ЯК; p₃ – сравнение БК с ЯК. Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квартили.

3. Показатели уровня депрессии у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона

При ВЗК частота депрессии выявлена достоверно чаще, чем в контрольной группе (опросник самооценки депрессии Цунга) [Zung W.W., 1965]: около 25% пациентов имели легкую

депрессия ситуативного характера, 10% – маскированную депрессию и 5% – истинное депрессивное состояние (таблица 10). При этом у 2/3 пациентов с ВЗК депрессия не была выявлена.

Таблица 10 – Уровень депрессии (УД) у пациентов с ВЗК в сравнении с контрольной группой

УД по шкале депрессии Цунга	Контроль		БК	Сравнение			Сравнение	
	n	%	n	%	p	n	%	p
Без депрессии	34	85,0	39	61,9	p=0,012	34	55,7	p=0,002
Легкая депрессия	4	10,0	15	23,8	p=0,078	17	27,9	p=0,030
Субдепрессивное состояние	2	5,0	6	9,5	p=0,405	7	11,5	p=0,263
Истинная депрессия	0	0	3	4,8	p=0,160	3	4,9	p=0,155

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

Корреляционный анализ показал, что при БК 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 ($r=0,286$, $p=0,023$). Симптомы обострения при БК также имели прямую корреляционную связь с уровнем депрессии: 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 имели слабую корреляцию с УД.

Таким образом, у пациента с БК с увеличением стажа болезни следует учитывать возрастающий риск развития тяжелой депрессии. Напротив, при ЯК наличие тяжелого обострения с появлением осложнений, а также увеличение стажа заболевания не несет в себе повышенного риска развития тяжелой депрессии.

4. Оценка уровня тревоги при ВЗК

В ходе исследования уровня реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) у пациентов с ВЗК в сравнении с контрольной группой при помощи опросника Спилберга-Ханина [Ханин Ю.Л., 1977] было установлено, что большинство пациентов с БК и ЯК имеют выраженную степень тревожности (таблица 11). Однако только уровень ЛТ достоверно отличался от контрольной группы и соответствовал умеренной степени, что отражает общий повышенный фон восприимчивости к стрессам в обеих изученных группах.

Таблица 11 – Медианный уровень тревожности при ВЗК в сравнении с контрольной группой

Показатель	Описание			Сравнение	
	Контроль	БК	ЯК	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)	p=0,001	p₁=0,003 p₂=0,015 p₃=0,922

Примечание: n – количество пациентов; p – статистическая значимость различий (различия значимы при p<0,05): p₁ – сравнение контроля с БК; p₂ – сравнение контроля с ЯК; p₃ – сравнение БК с ЯК. Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квартили.

Корреляционный анализ показал наличие взаимосвязи между уровнем ЛТ при БК и носительством аллеля «А» гена *TNF-α* G-308A ($r=0,313$; $p=0,013$). Распределение по степени тяжести тревожности отражено в таблице 12.

Таблица 12 – Распределение пациентов с ВЗК по степени тяжести тревожности в сравнении с контрольной группой

Показатель		Контроль		БК		Сравнение	ЯК		Сравнение
		n	%	n	%		n	%	
Реактивная тревожность	низкая	16	40,0	20	31,7	p=0,389	28	45,9	p=0,559
	умеренная	22	55,0	29	46,0	p=0,412	20	32,8	p=0,027
	высокая	2	5,0	14	22,2	p=0,019	13	21,3	p=0,024
Личностная тревожность	низкая	9	22,5	6	9,5	p=0,068	1	1,7	p<0,001
	умеренная	19	47,5	22	34,9	p=0,203	27	45,8	p=0,867
	высокая	12	30,0	35	55,6	p=0,011	31	52,5	p=0,026

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

Полученные данные свидетельствуют о том, что обострение ВЗК является выраженной стрессовой ситуацией и сопровождается острой нервозностью и напряженностью, что требует отдельного внимания врача к данным психоэмоциональным проявлениям.

Оценка риска тяжелого течения ВЗК

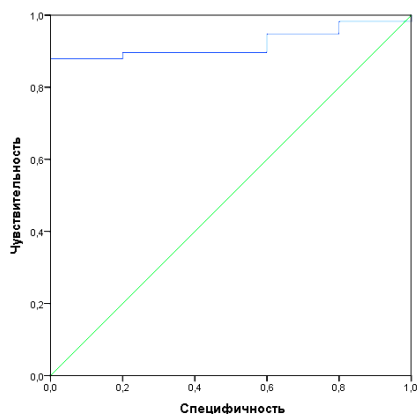
В результате комплексного анализа клинико-лабораторных, средовых показателей, психоэмоционального статуса пациента и параметров системы TNF- α предложены математические модели для расчета риска тяжелого течения БК и ЯК.

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- α сыворотки и балл по шкале Цунга для определения депрессии (таблица 13).

Таблица 13 – Факторы риска тяжелого течения БК

Фактор риска	Коэффициент В	СО	Критерий Вальда	p	Exp (В)	ДИ
TNF- α 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	

Примечание: ДИ – границы 95% доверительного интервала, СО – стандартная ошибка



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 1).

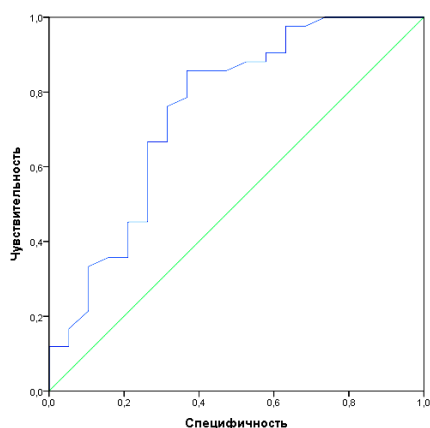
Рисунок 1 – Вероятностная модель развития тяжелого течения БК

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 14).

Таблица 14 – Факторы риска тяжелого течения ЯК

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)
Место проживания (1) - город	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	

Примечание: ДИ – границы 95% доверительного интервала, СО – стандартная ошибка



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 2).

Рисунок 2 – Вероятностная модель развития тяжелого течения ЯК

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в результате исследования данные вновь подчеркивают многообразие взаимосвязей клинического течения воспалительных заболеваний кишечника с генетическими и психоэмоциональными особенностями пациента, а также факторами внешней и внутренней среды. Средовые факторы, несомненно, вносят огромный вклад в развитие и прогрессирование ВЗК. Преобладание частоты выявления патологического аллеля «А» полиморфизма G-308A гена *TNF-α* при болезни Крона возможно отражает значимую роль генетической предрасположенности в реализации заболевания, по сравнению с прочими факторами среды. Различия в характере течения язвенного колита и болезни Крона показаны не только в клинической картине и генетических факторах, но и в изменениях психоэмоционального статуса пациента. Необходимо продолжать исследование влияния факторов внешней и внутренней среды на течение ВЗК, что позволит в перспективе разработать и внедрить меры по устранению модифицируемых факторов риска и мониторинга пациентов, имеющих немодифицируемые факторы риска.

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- α* (G-308A) ассоциирован с реализацией и тяжестью течения БК и ЯК. Наличие аллеля «А» гена *TNF- α* (G-308A) взаимосвязано с формированием тяжелого течения ЯК. При БК данной ассоциации не выявлено. Мутация в гене *TNF- α* 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- α* , 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- α* , 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- α* и полиморфизм гена *TNF- α* (G-308A) для оценки риска развития тяжелого течения заболевания. У лиц с ЯК при выявлении аллеля «А» полиморфизма G-308A гена *TNF- α* 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.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Койнова, И.А.** Особенности течения воспалительных заболеваний кишечника в зависимости от психологического статуса пациента / Белобородова Е.В., Бурковская В.А., Рачковский М.И., Чернявская Г.М., Черногорюк Г.Э., Алексеева Н.С., Ли Н.А., Бакшт А.Е., Квач Е.А. // **Современные проблемы науки и образования.** – 2017. – № 6. – С. 92. ИФ РИНЦ 0,330.
2. **Койнова, И.А.** Клиническое течение воспалительных заболеваний кишечника у пациентов Томского региона / Белобородова Е.В., Бурковская В.А. // **Лечащий врач.** – 2018. – № 8. – С. 20–23. ИФ РИНЦ 0,458.
3. **Койнова, И.А.** Ассоциация уровня сывороточного *TNF- α* с тяжестью течения воспалительных заболеваний кишечника в Томском регионе / Белобородова Е.В. // **Российский журнал**

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №52 Материалы Двадцать четвертой Объединенной Российской Гастроэнтерологической недели 8-10 октября 2018 г. – 2018. – Т. 28, № 5. – С. 36.
4. **Койнова, И.А.** Взаимосвязь уровня депрессии с особенностями течения воспалительных заболеваний кишечника в Томском регионе / Белобородова Е.В. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №52 Материалы Двадцать четвертой Объединенной Российской Гастроэнтерологической недели 8-10 октября 2018 г. – 2018. – Т. 28, № 5. – С. 37.
 5. **Койнова, И.А.** Особенности неврастенических расстройств у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона в Томском регионе / Белобородова Е.В., Бурковская В.А. // Материалы 19-й Международной конференции «Стандарты и инновационные технологии в эндоскопии пищеварительной системы». Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 5–6.
 6. **Койнова, И.А.** Ассоциации полиморфного варианта гена *TNF-α* (G-308A) с тяжестью клинического течения воспалительных заболеваний кишечника в Томской области / Белобородова Е.В., Бурковская В.А., Черногорюк Г.Э. // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2019. – Т. 165, № 5. – С. 121–125. ИФ РИНЦ 0,345.
 7. **Койнова, И.А.** Особенности клинического течения воспалительных заболеваний кишечника во взаимосвязи с факторами внешней и внутренней среды / Белобородова Е.В., Бурковская В.А., Черногорюк Г. Э., Чернявская Г.М., Останко В.Л., Груздева Е.Г., Стреж Ю.А. // **Практическая медицина.** – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 75–81. ИФ РИНЦ 0,521.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
БК – болезнь Крона
ЯК – язвенный колит
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИФА – иммуноферментный анализ
СМОЛ – сокращенный многофакторный опросник для исследования личности
ЛТ – личностная тревожность
РТ – реактивная тревожность
УД – уровень депрессии

Подписано в печать _____ г.
Усл.печ. листов 0,3 Печать на ризографе.
Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ
634050, г. Томск, Московский тракт, 2, тел. 901-101
Заказ № Тираж 100 экземпляров