

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

*На правах рукописи*

**СОРОГИН Станислав Алексеевич**

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

3.1.9. Хирургия

Диссертация  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Владимир Викторович Рыбачков**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН

**Александр Леонидович Хохлов**

Ярославль — 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1    Определение, эпидемиология и классификация язвенного колита .....	11
1.2    Этиология и патогенез язвенного колита.....	20
1.3    Результаты лечения пациентов с язвенным колитом.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	36
2.1    Характеристика клинических наблюдений.....	36
2.2    Методы исследования .....	49
2.2.1    Лабораторные исследования и показатели сердечно-сосудистой системы.....	50
2.2.2    Исследование состояния вегетативной нервной системы.....	50
2.2.3    Генетические маркеры язвенного колита.....	52
2.2.4    Инструментальные методы исследования .....	54
2.2.5    Интраоперационные данные.....	55
2.2.6    Гистологическое исследование и определение гидроксипролина в плазме крови.....	55
2.2.7    Оценка качества жизни больных.....	56
2.2.8    Статистический анализ данных.....	60
Заключение к главе 2 .....	60
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ.....	62
3.1    Клинические проявления .....	62
3.2    Показатели периферической крови.....	67
3.3    Особенности морфологических изменений.....	70
3.4    Показатели гемодинамики .....	73
3.5    Показатели вариационной пульсометрии .....	75

3.6	Показатели содержания гидроксипролина в периферической крови.....	79
	Заключение к главе 3 .....	81
ГЛАВА 4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА .....		83
4.1	Генетические аспекты язвенного колита.....	83
	Заключение к главе 4 .....	94
ГЛАВА 5. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЕГО ТЕЧЕНИЯ .....		96
5.1	Качество жизни пациентов с язвенным колитом .....	96
5.2	Возможности прогнозирования течения язвенного колита .....	104
	Заключение к главе 5 .....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....		112
Перспективы дальнейшей разработки темы.....		117
ВЫВОДЫ .....		119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		121

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Среди спектра абдоминальной хирургической патологии язвенный колит (ЯК) до сих пор является одним из наименее изученных заболеваний [McIlroy J., 2018; Nakov R., 2019, Шелыгин Ю.А и соавт., 2020]. Согласно существующей информации распространенность заболевания в различных географических зонах колеблется от 5,3 до 505 на 100000 человек, а заболеваемость превышает 20-28 человек на 100000 населения [Asakura K. et al., 2009; Niriella M.A. et al., 2010; Cosnes J et al., 2011]. В настоящее время во всем мире насчитывается более 4 миллионов больных с язвенным колитом [Burisch J. et al., 2015]. И с каждым годом выявленная тенденция приобретает все более устойчивый характер. Необходимо отметить, что данной патологии уделяется достаточно много внимания.

Однако внедрение за последние время в клиническую практику новых лекарственных препаратов не оказало существенного влияния на результаты лечения. Частота инвалидизации у больных работоспособного возраста превышает 40 %, а уровень послеоперационной летальности по самым скромным оценкам составляет более 17 % [Charles N.et al., 2013, Bruno César da Silva et al., 2014]. Причины сложившейся связаны не только с недостаточной эффективностью лечебных мероприятий, но и со сложностью патогенеза данного заболевания. По современным представлениям в развитии язвенного колита большое значение отводится наследственным факторам [Конович Е.А. и соавт., 2013; Рыбачков В.В. и соавт., 2022; Abraham C. et al., 2009]. Появились данные о причастности и, в какой-то степени, клинической значимости частоты полиморфизма генов к различным вариантам течения данной патологии. Однако, результаты этих исследований, как правило, весьма неопределенны и нередко противоречивы [Стёпина Е.А. и соавт., 2016; Zdravkovic N. D. et al., 2014]. Степень их доказательности нередко ставится под сомнение [Баранова В.С., 2009; Kobayashi T. et al., 2020]. Их реали-

зация, безусловно, будет способствовать совершенствованию персонализированного подхода при лечении данного контингента больных.

Остаются нерешенными и вопросы относительно объема хирургического пособия, его частоты и оптимальности [Randall J. et al., 2010; Leed IL. et al., 2017]. Весьма неопределенны результаты хирургического и консервативного лечения язвенного колита, особенно в отдаленном периоде заболевания. Что касается прогнозирования течения патологического процесса, то следует признать, что объективных критериев в этом плане до сих пор практически не существует. В конечном итоге это не позволяет своевременно проводить упреждающую превентивную терапию, избежать рецидива заболевания и, как правило, приводит к снижению качества жизни пациентов.

Все это свидетельствует об актуальности и перспективности исследований в данном направлении, как в лечебном, так и в профилактическом аспекте. Изложенные моменты являлись отправными для проведения настоящего исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

Степень разработанности проблемы определяется, в значительной степени, своевременностью диагностики и степенью эффективности лечебных мероприятий конкретной нозологической единицы. С учетом изложенных моментов проблему язвенного колита нельзя считать решенной. В большинстве случаев диагноз данного заболевания ставится, как правило, через несколько дней, а иногда и недель с момента появления первых признаков [Валуйских Е.Ю. и соавт., 2009; Бикбавова Г. Р. и соавт., 2019; Ляпина М. В. и соавт., 2019; Завертяева, Д. С., 2020; Баранов А.А. и соавт., 2021]. Прежде всего, это связано с вариабельностью клинических проявлений в острой стадии язвенного колита. Их информационную значимость нельзя считать исчерпанной, особенно в зависимости от протяженности воспалительного процесса в толстой кишке. Отмеченные моменты, по-видимому, имеют самое прямое отношение к высокой частоте инвалидизации у данного контингента больных. Дальнейшие исследования в этом направлении весьма перспективны как в плане совершенствования диагностики, так и оптимальности лечебной тактики. Улучшение резуль-

татов лечения пациентов с язвенным колитом связано не только с совершенствованием лечебных мероприятий, но и с прогнозированием течения данной патологии. Это позволяет проводить превентивную патогенетическую теорию и значительно улучшить качество жизни пациентов. Однако, клинические критерии в этом направлении к настоящему времени недостаточно определены [Singh P et al., 2013; Buskens CJ et al., 2014; White I et al., 2014; Gisbert JP et al., 2014]. Одним из них, по-видимому, может являться генетическое тестирование, поскольку наследственный фактор в развитии язвенного колита сомнению не подлежит. Все это свидетельствует о недостаточной разработке данной проблемы и необходимости дальнейших исследований в этой области хирургии.

**Цель исследования** — улучшить результаты лечения пациентов с язвенным колитом на основании прогнозирования его течения.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить частоту клинических проявлений, состояние гемодинамики, вегетативной нервной системы и показателей периферической крови при различных вариантах течения язвенного колита.
2. Изучить клиническую значимость частоты полиморфизма гена  $TNF\alpha/VEGFA/IL6$  при данной патологии.
3. Изучить качество жизни при язвенном колите в зависимости от выраженности патологического процесса и методов лечения.
4. Изучить возможность прогнозирования течения язвенного колита.

#### **Научная новизна исследований**

1. Установлено, что прогрессирование язвенного колита приводит к повышению симпатической активности. Выраженность отклонений наиболее значительна при тотальном поражении толстой кишки и сопровождается снижением качества жизни.
2. Установлена частота полиморфизма генов по гомозиготному варианту кодирующего интерлейкин-6, фактор роста эндотелия сосудов и фактор нек-

роза опухоли. Определено, что полиморфный вариант гена IL6 ассоциирован с протяженностью воспаления в толстой кишке и течением заболевания, а ген VEGFA с повышением риска хирургического пособия. Увеличение частоты полиморфных генов сопровождается повышением симпатической активности.

3. Установлено, что при прогнозировании течения заболевания и возможного оперативного вмешательства имеет значение пол, частота клинических проявлений, длительность заболевания, его выраженность и частота полиморфизма генов VEGFA/ IL6.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Установлена выраженность клинических проявлений язвенного колита в зависимости от течения заболевания, пола и протяженности воспаления в толстой кишке.
2. При язвенном колите выявлена эпителиальная дисплазия толстой кишки и степень ее выраженности.
3. Установлено, что прогрессирование заболевания сопровождается развитием анемии, гипопротеинемии, интоксикации и нарушением функционирования центральной гемодинамики.
4. Прослежено качество жизни при язвенном колите в зависимости от вариантов клинического течения заболевания, его продолжительности, гендерных различий и локализации патологического процесса в толстой кишке.
5. Установлена клиническая значимость частоты полиморфизма генов VEGFA/ IL6 по гомозиготному варианту.
6. Определены критерии, необходимые для прогнозирования течения заболевания и возможного оперативного пособия.

## **Методология и методы исследования**

Методология диссертационного исследования была выработана путем оценки актуальности и степени разработки темы, основанной на изучении литературных и статистических данных. Планирование научной работы включало в себя определение объектов исследования, цели, задач, а также перечня современных методов диагностики, лечения и статистической обработки результатов.

Предметом научного исследования стали пациенты с язвенным колитом, поступившие в колопроктологические и гастроэнтерологические отделения. Для объективизации исходных данных были использованы рентгенография, ультразвуковая диагностика, колоноскопия, лапароскопия, лабораторные анализы, морфологические исследования, вариационная пульсометрия. Статистический анализ и математическая обработка результатов проведена с помощью современных компьютерных технологий и с использованием принципов доказательной медицины.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Язвенный колит чаще всего развивается у больных работоспособного возраста. Гендерных различий не прослеживается. Частота клинических проявлений определяется течением заболевания, его продолжительностью и протяженностью воспаления в толстой кишке.
2. Прогресирование язвенного колита сопровождается развитием анемии, гипопроteinемии, интоксикации и повышением симпатической активности. При остром течении заболевания послеоперационная летальность повышается.
3. Качество жизни пациентов при язвенном колите определяется его течением и продолжительностью. После хирургического вмешательства и физическая, и психическая составляющие снижаются.
4. Частота полиморфизма гена IL6 наиболее значительна при тотальном колите и рецидивах заболевания, а гена VEGFA ассоциируется с повышенным риском операции.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом фактического материала, применением адекватных и доказательных методов исследования. Использованы современные методы статистического анализа. Полученные данные документированы таблицами. На основании полученных результатов сформулированы выводы и практические рекомендации диссертации.

Результаты диссертации нашли применение в практической деятельности ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 9» ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» г. Ярославль. Результаты исследования используются при проведении учебного процесса со студентами V и VI курсов лечебного факультета и клиническими ординаторами Ярославского государственного медицинского университета.

Основные положения диссертации доложены на VII съезде хирургов Юга России с международным участием, (г. Пятигорск, 2021); заседании Ярославского областного общества хирургов (г. Ярославль, 2021); Всероссийских научно-практических конференций студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки» (г. Ярославль, 2021, 2022 г).

## **Публикация и апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на VII съезде хирургов Юга России с международным участием (г. Пятигорск, 2021); заседании Ярославского областного общества хирургов (г. Ярославль, 2021); Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки» (г. Ярославль, 2021); Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки» (г. Ярославль, 2022).

По теме диссертации опубликовано 9 научных статей, из них 3 в журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки России.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований автора, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материал изложен на 161 странице компьютерной печати. Работа иллюстрирована 50 таблицами и 5 рисунками. Список литературы включает 123 отечественных и 246 зарубежных источников.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Определение, эпидемиология и классификация язвенного колита

Язвенный колит является одной из самых спорных и проблемных патологий пищеварительной системы ввиду ее недостаточной изученности. Первое описание язвенного колита было представлено S. Wilks в 1859 г. в *Medical Times and Gazette*, а в 1875 г. S. Wilks и W. Мохон дали его морфологическую оценку [Wilks S., Мохон W., 1875; F.T.; De Dombal, 1968; Bokus H.L., 1976]. Долгое время в клинической практике использовали термин «неспецифический язвенный колит», который был предложен А.С. Казаченко в 1913 г. для разграничения язвенного колита неинфекционной этиологии от язвенных колитов инфекционного происхождения (туберкулезного, люетического), которые в то время были широко распространены [Гребенев А.Л. и соавт., 1994; Циммерман Я.С. и соавт., 2013]. Сейчас это разграничение потеряло актуальность, и на данный момент используется общепринятый международный термин «язвенный колит» [Циммерман Я.С., 1996]. Язвенный колит входит в группу воспалительных заболеваний кишечника.

При язвенном колите поражается толстая кишка и в ряде случаев дистальный отдел подвздошной кишки (ретроградный илеит). Поражение носит диффузный характер [Хатьков И.Е., и соавт. 2017; Климов В.А. 2019; Ивашкин В.Т. и соавт., 2020]. Классическими проявлениями язвенного колита являются частый жидкий стул с примесью крови с императивными позывами и тенезмами, а также болями в животе, которые облегчаются при дефекации [Воробьев Г.И. и соавт., 2008; Захарченко А.А. и соавт., 2010; Ивашкин В.И. и соавт., 2022; Denese S. et al., 2011].

По данным клинических рекомендаций американского колледжа гастроэнтерологии (ACG) от 2019 года, спецификой заболевания является чередование периодов обострений и ремиссий [Rubin D.T. et al., 2019]. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению язвенного колита российской группы по изучению воспалительных

заболеваний кишечника [Шельгин Ю.А. и соавт., 2017], под обострением понимают проявление типичных симптомов заболевания у больных с язвенным колитом в стадии ремиссии. «Ранний рецидив» — повторное возникновение заболевания менее чем через 3 месяца после медикаментозно достигнутой ремиссии [Ивашкин В.Т. и соавт., 2020]. Под ремиссией понимают отсутствие основных клинических симптомов заболевания и заживление слизистой оболочки толстой кишки [Шельгин Ю.А. и соавт., 2017; Travis S.P., et al., 2010; D'Haens G. et al., 2007; Dignass A., et al., 2012]. По данным D'Haens G. et al. (2007), различают клиническую, эндоскопическую и гистологическую шкалы активности заболевания. Клиническая ремиссия — это отсутствие типичных симптомов [Travis S.P. et al., 2010]. Эндоскопическая ремиссия — отсутствие макроскопических признаков заболевания, выявленных при эндоскопическом исследовании [Головенко О. В. 2022; D'Haens G. et al., 2007; Travis S.P. et al., 2010]. По мнению Froslic K.F. et al. (2007); Colombel J.F. et al. (2011); Samaan M.A. et al. (2014), логично использовать эндоскопическую оценку для диагностики и лечения язвенного колита. Гистологическая ремиссия определяется исходя из оценки материала, взятого путем нескольких биопсий слизистой оболочки толстой кишки и дистального отдела подвздошной кишки [Князев О.В. и соавт., 2021; Thomas C. et al., 2020].

Можно выделить несколько макро- и микроскопических критериев в постановке диагноза «язвенный колит» [Ивашкин В.Т. и соавт., 2006]. К макроскопическим относятся начало поражения толстой кишки, в большинстве случаев с прямой кишки, диффузный характер поражения, наличие четкой границы между нормальной слизистой оболочкой и воспалительно-измененной слизистой оболочкой. На таком фоне выявляются множественные язвы различных размеров и форм, а также наличие большого количества воспалительных полипов, образующихся чаще всего из участков сохранившейся между язвами слизистой оболочки. В свою очередь, слизистая оболочка утолщена, умеренно отечна, складки ее сглажены с наличием мелкобугристой поверхности [Воробьев Г.И., Халиф И.Л., 2008; Kornbluth A., Sachar D.B., 2010; Dignass A. et al., 2012; Annesse V. et al., 2013]. По данным Pino G. et al. (1987), при язвенном колите отмечается снижение размеров толстой кишки: длины от 140 см до 110 см и диаметра от 8 до 4 см.

К микроскопическим критериям язвенного колита относится наличие воспалительного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки с редким распространением на подслизистую основу. Однако в зоне язв или при молниеносном течении язвенного колита отмечается трансмуральное поражение стенки толстой кишки [Курбаева М.М. и соавт., 2018; Morson V.C., Dawson I.M.P., 1972]. При острой или активной фазе язвенного колита снижается численность бокаловидных клеток, а в криптах чаще находятся цилиндрические клетки с крупными ядрами. Поверхностный эпителий имеет бугристую поверхность с наличием поверхностных эрозий. Крипт-абсцессы могут появляться при активной фазе язвенного колита. Собственная пластинка слизистой оболочки выражено инфильтрирована лимфоцитами и плазматическими с примесью нейтрофильных лейкоцитов. По данным Prior P. et al. (1982), отличительной чертой язвенного колита от инфекционных колитов является отсутствие в первые дни стадии обострения преобладания полиморфноядерных лейкоцитов в инфильтрате.

Согласно исследованиям А.А. Бусалов и соавт. (1964); Grisham M.B. et al. (2003), при язвенном колите отмечается резкое расширение диаметра сосудов в слизистой оболочке и подслизистой основе со снижением скорости кровотока и уменьшением обменных процессов между капиллярами и тканями, что является причиной диapedезных кровоизлияний и отека собственной пластинки слизистой оболочки. По данным Heatley R.V. et al. (1978), наличие большого количества эозинофилов в инфильтрате может являться положительным прогностическим критерием течения язвенного колита. Однако исследование Paoluzi P. et al. (1984) свидетельствует о противоположном эффекте. Наличие панетовской метаплазии и увеличение числа эндокринных клеток является одним из признаков хронического воспаления [Watson A.J. et al., 1960; Skinner J.M., et al., 1971]. По данным Riley S.A. et al. (1991), при эндоскопической ремиссии язвенного колита в гистологических препаратах у пациентов обнаруживается остаточный воспалительный инфильтрат [Тертычный А.С. и соавт., 2017; Мкртчян Л.С. и соавт., 2019].

В настоящее время количество больных, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника, составляет около 5 млн. человек [Burisch J. et al., 2015]. Забо-

леваемость язвенным колитом увеличивается на Западе в последнюю половину 20-го века [Ливзан М.А. и соавт., 2010; Molodecky N.A. et al., 2012; Kaplan G.G. et al., 2017]. Также прослеживается тенденция к росту заболеваемости и распространенности заболевания в странах Латинской Америки, Азии и Восточной Европы [Yang S.K. et al., 2000; Appleyard C.B. et al., 2004; Lakatos L. et al., 2004; Frolkis A. et al., 2013; Kaplan G.G. et al., 2015; Kaplan G.G. et al., 2016; Kaplan G.G. et al., 2017; Yamamoto-Furusho J.K., 2017], что может быть обусловлено как факторами риска в образе жизни, так и развитием диагностических возможностей медицины этих стран. Отмечено, что уровень заболеваемости язвенным колитом может варьировать от 0,5 до 31,5 на 100 000 человек ежегодно в зависимости от исследуемой популяции [Burisch J. et al., 2013]. Распространенность заболевания, например, в азиатских популяциях колеблется от 5,3 до 63,6 на 100 000 [Asakura K. et al., 2009; Niriella M.A. et al., 2010], а в Северной Америке — от 37,5 до 238 на 100 000 человек Cosnes J. et al., 2011]. В Латинской Америке распространенность язвенным колита также вариabельна. По результатам исследования в Пуэрто-Рико, распространенность язвенного колита составила 12,53 случая на 100 000 человек [Appleyard C.B. et al., 2004]. Victoria C.R. et al. (2009) отметили увеличение распространенности язвенного колита в Бразилии в период с 2001 по 2005 год до 14,81 случая на 100 000 жителей.

Тенденцию к росту распространенности мы наблюдаем и по данным Рочестерского эпидемиологического проекта [Loftus C.G. et al., 2007; Shvashankar R. et al., 2017]. Распространенность язвенного колита в США с 2000 по 2011 г. увеличилась с 214 до 286 случаев на 100 000 человек, а в Европе [Molodecky N.A., 2012]: в Англии 268 на 100 000 человек [Rubin G. et al., 1999], в Норвегии — 505 на 100 000 человек [Bengtson M.B. et al., 2009], в Италии — 322 на 100 000 человек [Cottone M, et al., 2006].

Наивысший уровень заболеваемости был зарегистрирован в Исландии — 24,5 на 100 000 человек [Shivanada S. et al., 1996], 22,1 на 100 000 человек, в Великобритании [Rubin G. et al., 1999], Норвегии — 15,6 на 100 000 человек [Shivanada S. et al., 1996], а также Дании — 20,3 на 100 000 человек [Barner J. et al., 1986]. В Северной Америке уровень заболеваемости: в Канаде 14,3 на 100 000 человек

[Bernstein C.N. et al., 1999] и в США — 16 на 100 000 человек [Stronnington C. et al., 1987]. На юге Европы отмечена меньшая заболеваемость, например, в Италии 11 на 100 000 человек [Shivanada S. et al., 1996]. Таким образом, выявляется тенденция к росту распространенности и заболеваемости язвенного колита.

Было отмечено [Главнов П.В. и соавт., 2015], что у белого населения язвенный колит встречается в 3–5 раз чаще, чем у афроамериканцев, а также, например, у евреев заболевание встречается в 3,5 раза чаще, чем у лиц нееврейской национальности. По данным других авторов эта тенденция подтвердилась, заболевание не только часто встречалось среди евреев [Yang H. et al., 1993], но и риск развития язвенным колитом у еврейского населения в 3 раза больше, чем у населения другой национальности [Kaban A, et al., 2010].

Сравнивая частоту заболевания у представителей разных полов, большинство авторов едины в том, что язвенный колит примерно в равной степени встречается у лиц обоих полов [Дыбов О. Г. и соавт., 2022; Talley N.J. et al., 2011].

Рост заболеваемости язвенным колитом отмечается в последние десятилетия, и в различных возрастных группах [Панкратова Е. С. и соавт., 2020; Ouyang Q. et al., 2005; Thia K.T. et al., 2008; Goh K.L. et al., 2009; Wang Y.F. et al., 2010]. По данным Prideaux L et al (2012) отмечено, что средний возраст постановки диагноза в азиатских странах незначительно выше, чем в западных. A Stowe S.P. et al. (1990); Loftus C.G. et al. (2007) выделяют и второй пик заболеваемости, который приходится на старшую возрастную группу. Примечательно, что по данным Langholz E et al. (1991), два пика манифестации заболевания приходятся на периоды: первый — в возрасте от 20 до 30 лет, второй — от 50 до 80 лет. В более поздних источниках приводятся данные о возрастной группе 30-40 лет [Борисова Р. П. и соавт., 2020; Cosnes J. et al., 2011].

В настоящее время предложено достаточно много классификаций язвенного колита. В 2005 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Монреале была представлена одна из классификаций заболевания. Соответственно данной классификации выделяются три подгруппы заболевания, определяемые уровнем протяженности поражения толстой кишки: проктит, левосторонний колит, обширный (тотальный) колит [Луговкина А. А. и соавт., 2019; Silverberg M.S. et al., 2005].

По данным исследования в больнице Святого Марка (Соединенное Королевство) [Ritchie J.K. et al., 1983], выполненном в период с 1966 по 1975 год, из 269 больных с язвенным колитом у 70 % был тотальный колит, у 25 % проктосигмоидит и у 13 % проктит.

Другие данные [Langholz E. et al., 1991] показывают, что на момент постановки диагноза у 30-50 % пациентов наблюдается заболевание, ограниченное прямой или сигмовидной кишкой (дистальный колит), у 20–30 % — левосторонний колит и примерно у 20 % — панколит.

В более поздних исследованиях [Henriksen M. et al., 2006; Barreiro-de-Acosta M. et al., 2010; Domenech E. et al., 2014] отмечалось поражение, ограниченное прямой кишкой (проктит 30–60 %), левостороннее поражение толстой кишки (10-40 %), тотальное поражение (10–35 %).

При определении тяжести язвенного колита в каждодневной практической деятельности используется классификация Truelove-Witts [Truelove S.C. et al., 1955; Carter M.J. et al., 2004]. По активности атаки заболевание подразделяется на легкую (частота дефекаций с кровью до четырех в день и отсутствие системной токсичности), средне-тяжелую (частота дефекаций с кровью от четырех до шести в день и с минимальными явлениями интоксикации) и тяжелую (частота дефекаций с кровью более шести в день с признаками интоксикации, такими как лихорадка, тахикардия, анемия, повышенная скорость оседания эритроцитов [Lau A. et al., 2008]).

В 1987 году Schroeder и соавт. [Schroeder K.W. et al., 1987] сообщили о результатах плацебо-контролируемого исследования лечебного эффекта месалазина замедленного высвобождения (Асакол) при язвенном колите. В данном исследовании они использовали для измерения активности заболевания критерии и классификацию, впоследствии названную как индекс Мейо. Индекс активности язвенного колита (индекс Мейо), включающий в себя и классификацию язвенного колита в зависимости от эндоскопической картины слизистой оболочки кишки (по Schroeder), наиболее часто используется при клинических исследованиях. Клиническая оценка данного индекса основывается на четырех показателях: частота стула, ректальное кровотечение, результат эндоскопического исследования и об-

щая оценка состояния пациента врачом [Хомутова Е.Ю. и с соавт, 2015]. Значения индекса варьируют от 0 до 12 баллов (таблица 1.1). Полный ответ или ремиссия подразумевают физиологическую нормализацию по четырем показателям [Sninsky С.А. et al., 1991; Carbonnel F. et al., 2000; Hanauer S.B. et al., 2005].

Таблица 1.1 — Тяжесть атаки согласно индексу активности язвенного колита (индекс Мейо)

Значение индекса	0	1	2	3
Частота стула	обычная	на 1–2-й день больше обычной	на 3–4-й день больше обычной	на 5-й день больше обычной
Примесь крови в стуле	нет	прожилки	видимая кровь	преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	норма	легкая ранимость (1 балл по шкале schroeder )	умеренная ранимость (2 балла по шкале schroeder)	выраженная ранимость (3 балла по шкале schroeder)
Общая оценка состояния врачом	норма	удовлетворительное состояние	состояние средней степени тяжести	тяжелое состояние
Примечание — Среднетяжелая и тяжелая атака констатируется при значении индекса (сумма оценок по 4 параметрам) от 6 и выше.				

Согласно данным индекса при 0 баллов — неактивное заболевание, до 3 — выраженная активность заболевания [Schroeder K.W. et al., 1987; Sandborn W.J. et al., 1997; Sandborn W.J. et al., 2003; Van Assche G. et al., 2006]. Данный индекс широко использовался при оценке лечебного эффекта при язвенном колите [Sandborn W.J. et al., 1997; Sandborn W.J. et al., 2003; Rutgeerts P. et al., 2005; Van Assche G. et al., 2006].

Учитывая, что в клинических испытаниях клиническую и эндоскопическую активность заболевания можно измерить с помощью различных индексов [Baumgart D.C. et al., 2007; D’Haens G. et al., 2007], в последнее время используется эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (UCEIS), включающий несколько показателей: сосудистый рисунок, наличие кровотока, эрозии или язвы, и каждый показатель оценивается от 0 до 3 баллов, а сосудистый рисунок от 0 до 2. С помощью

этого эндоскопического индекса проводилась надежная оценка активности заболевания в исследованиях [Travis S.P. et al., 2013; Travis S.P. et al., 2015].

По данным Nguyen G.C. et al. (2008); Dignass A. et al. (2012), тотальную колоноскопию больным с острым тяжелым язвенным колитом не рекомендуется выполнять. Однако, по мнению А. А. Титаева и других, (2022); Floren C.H. et al. (1987); Gyde S.N. et al. (1988); Rutter M. et al. (2004); Gupta R.B. et al. (2007); Annesse V. et al. (2013); Rubin D.T. et al. (2013), колоноскопия с выполнением биопсии необходима для определения степени воспаления в толстой кишке и дает прогностическую информацию и стратификацию риска для наблюдения за пациентом и выявления дисплазии.

В 1992 году Seo M. et al. предложил применять клинически значимый индекс активности (известный также под названием «индекс Seo»). В данном индексе используется оценка 18 клинических и лабораторных показателей. Диапазон оценок составляет от 50 до 250 баллов. Индекс активности до 150 баллов соответствует легкой степени заболевания, 150–200 баллов — средней степени, а более 200 баллов соответствует тяжелому течению язвенного колита. Индекс активности 180 баллов у больных с тяжелой формой язвенного колита после 2-недельного курса гормональной терапии позволяет прогнозировать ремиссию заболевания (Seo M. et al., 1995; Seo M. et al., 2002). Jarnerot G. et al. (2005) показали, что индекс Seo позволяет предсказывать ответ на терапию инфликсимабом и необходимость колэктомии. Имеется пороговое значение индекса активности — 120 баллов. При снижении суммы показателей ниже этой границы у больных отмечается ремиссия. Снижение на 30 баллов от исходного уровня коррелирует со значительным улучшением состояния пациента [Higgins P.D.R. et al., 2005]. Отмечается корреляция индекса с данными эндоскопии [Seo M. et al., 1998].

В 2005 г. Feagan B.G. et al. сообщили о результатах плацебо-контролируемого исследования лечебного действия антител к интегину анти- $\alpha 4\beta 7$  (MLN-02) язвенного колита. В данном исследовании были описаны клиническая и эндоскопическая оценки язвенного колита (UCCS). Оценки варьируют от 0 до 12 баллов. Более высокие баллы означают более активное воспаление. Клиническая ремис-

сия была определена как 0 или 1 балл по UCCS. Клинический ответ определялся как улучшение на 3 балла или более по шкале UCCS.

Распространенными и доказавшими свою эффективность для определения ремиссии язвенного колита являются также индекс Рахмилевича [Rachmilewitz D., 1998] и педиатрический индекс активности язвенного колита (PUCAI) [Turner D. et al., 2007].

Необходимо уточнить, что примерно у одной трети пациентов с язвенным колитом наблюдаются внекишечные проявления, которые могут присутствовать даже при неактивном заболевании [Григорьева Г.А. и соавт., 2011; Бочкова А.Г. и соавт., 2013; Шелыгин Ю.А. и соавт., 2017; Зюбенко, М. А. и соавт., 2019; Vavricka S.R. et al., 2011; Greuter T. et al., 2019]. Среди них наиболее значимые: артрит (21 %), афтозный стоматит (4 %), первичный склерозирующий холангит (4 %), увеит (4 %), узловатая эритема (3 %), анкилозирующий спондилит (2 %), гангренозная пиодермия (2 %), псориаз (1 %) [Стяжкина С.Н. и соавт., 2018; Чернышова Т.Е. и соавт., 2020].

Отмечена связь язвенного колита с заболеваемостью злокачественными новообразованиями толстой кишки [Архипова О. В. и соавт., 2021; Devroede G.J. et al., 1971; Mir-Madjlessi S.H. et al., 1986; Brostrom O. et al., 1987; Gilat T. et al., 1988; Gyde S.N. et al., 1988; Ekbom A. et al., 1990; Stewenius J. et al., 1995; Karlén P. et al., 1999; Lakatos L. et al., 2006]. Причем у больных с язвенным проктитом с анамнезом заболевания более 30 лет риск составляет от 0 % до 12 %, в то время как при тотальном поражении риск составляет от 4 % до 47 %, что подтверждают данные Е. А. Белоусовой (2002) о нарастании кумулятивного риска развития колоректального рака у больных с язвенным колитом. Исследования [Архипова О. В., 2020; Gyde S., 1989; Eaden J.A. et al., 2001] показали, что риск развития рака у больных с язвенным колитом при анамнезе заболевания 20 лет составляет 7,2 %, 30 лет — 16,5 %, 35 лет — 25 %, особенно в возрасте старше 35–45 лет. По этим данным, при тотальном поражении толстой кишки риск развития колоректального рака возрастает в 19 раз.

Протяженность поражения толстой кишки при язвенном колите также является независимым фактором риска развития колоректального рака (более высокий риск у больных с тотальным колитом) [Мадалиев А. А. и соавт., 2020; Ekblom A. et al., 1990; Sugita A. et al., 1991; Isbell G. et al., 1998; Bernstein C.N. et al., 2001; Chambers W.M. et al., 2005; Katsanos K.H. et al., 2007; Xie J. et al., 2008; Castaño-Milla C. et al., 2014].

Имеют место и кишечные осложнения язвенного колита, такие как кишечное кровотечение, токсическая дилатация, перфорация толстой кишки и колоректальный рак, которые в большей степени требуют хирургического лечения [Борота А. л. В. и соавт., 2017; Sonnenberg A. et al., 1989; Berg D.F. et al., 2002; Neufert C. et al., 2013; Leppkes M. et al., 2015].

## **1.2 Этиология и патогенез язвенного колита**

Точная этиология язвенного колита неизвестна [Стяжкина С. Н. и соавт., 2019]. Тем не менее, учитывая данные Gallo Gaetano et al. (2018), можно считать, что сочетание генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, по-видимому, играет ключевую роль в развитии болезни [Конович Е. А. и соавт., 2013; Главнов П. В. и соавт., 2015; Бикбавова Г. Р. и соавт., 2019; Ливзан М. А. и соавт., 2020; Мичурина М. А. и соавт., 2021]. По данным Abraham C. et al. (2009), генетически предрасположенные люди имеют дисрегулируемый иммунный ответ слизистой оболочки на комменсальную флору кишечника, что приводит к воспалению кишечника [Хомякова Т. И. и соавт., 2015]. В исследовании А. А. Шептулина (2001) отмечено, что при наличии заболевания у двух родителей у 52 % детей будет язвенный колит к 20 годам, у 6,4 % монозиготных близнецов выявлена конкордантность по язвенному колиту. Данные С. Р. Абдулхакова и соавт. (2009) показывают, что ближайшие родственники больных язвенным колитом болеют данным заболеванием в 15 раз чаще, чем в общей популяции. В хромосомах обнаружено 7 локусов, отвечающих за склонность к язвенному колиту [Циммерман Я.С. и соавт., 2013].

При этом продолжается поиск генов предрасположенности к язвенному колиту [McGovern D. P. et al., 2010]. По данным научной литературы выявлено, что полиморфные гены цитокинов, предопределяющих основу гомеостаза физиологических параметров организма [Колчанов Н. А. и соавт., 2013], участвуют в установке адаптивных иммунных реакций на заболевания человека. Появились работы по выявлению связи с определенными генными локусами [Насыхова Ю. А. и соавт., 2010; Шумилов П. В. и соавт., 2011; Валуйских Е. Ю., 2012; Макейкина М. А., 2012; Cho J. H., 2007]. При этом отмечено, что оценка ассоциаций разных полиморфных вариантов генов не дает совершенного представления о вариантах формирования предрасположенности к заболеванию, так как в основе формирования воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит) лежат комплексные межгенные и геносредовые взаимодействия, которые надо иметь в виду при исследовании риска развития неблагоприятного течения заболевания [Баранова В.С., 2009; Barkhordari E. et al., 2010; Basso P.J. et al., 2014]. По данным Barkhordari E. et al. (2010); Qin S.Y. et al. (2013); Basso P.J. et al. (2014), цитокины, имеющие свойство формировать цитокиновые сети определенных направленностей, являются главными модуляторами иммунного ответа и воспалительных реакций при язвенном колите.

Рядом авторов [Сташкевич Д.С. и соавт., 2016] проведен ряд исследований по оценке ассоциации аллелей и генотипов генов цитокинов  $IL1\beta$ ,  $TNF\alpha$ ,  $IL1ra$ ,  $IL10$ ,  $IL6$ . При этом отмечены особенности и взаимосвязь с язвенным колитом, выявлено распределение аллелей и генотипов данных генов при язвенном колите. Есть отдельные данные, в которых отмечена роль генетических маркеров предрасположенности к язвенному колиту с межгенным взаимодействием SNPs в генах  $IL1\beta$ ,  $-308 G/A TNFA$  [Жилин И. В. и соавт., 2021; Barkhordari E. et al., 2010; Stankovic B. et al., 2015].

В настоящее время менее изучено значение сосудистого эндотелия в развитии язвенного колита [Стёпина Е.А. и соавт., 2016]. Интенсивно изучается фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) как представителя семейства белков, спо-

собствующих росту и пролиферации эндотелиальных клеток сосудов (ангиогенез) [Kajdaniuk D. et al., 2011; Zdravkovic N. D. et al., 2014].

При язвенном колите физиологический ангиогенез уже на ранних стадиях переходит в патологический неоангиогенез вследствие нарушения процессов кишечной микроциркуляции [Alkim C. et al., 2015]. У пациентов с язвенным колитом при иммуногистохимическом исследовании наблюдали наличие повышенной плотности микрососудов ткани толстой кишки, что коррелировало со степенью активности заболевания и экспрессией фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFA) [Третьякова Ю. И. и соавт., 2018; Alkim C. et al., 2009]. Фактор роста сосудистого эндотелия вовлекается в механизм развития язвенного колита. Являясь мощным ангиогенным фактором, он повышает проницаемость эндотелия, продуцируя хемокины с молекулами адгезии, связывающими лейкоциты и эндотелиальные клетки. Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) также способствует выработке провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-6 [Cromer W.E. et al., 2011; Zdravkovic N. D. et al., 2014; Alkim C. et al., 2015]. Необходимо отметить, что результаты исследований полиморфизма гена фактора роста сосудистого эндотелия VEGFA при язвенном колите противоречивы. Например, полиморфизм в позиции –634G/C (rs2010963) промоторного гена VEGFA у больных с язвенным колитом оказывает влияние на экспрессию гена, а аллели –634C связаны с высоким уровнем экспрессии фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) [Шевченко А. В. и соавт., 2012]. Существуют данные об ассоциации полиморфизма –308G/A с возрастом тяжести и частотой рецидивирования заболевания. Ранее Ferrante et. al. (2006) обнаружили, что полиморфизм гена VEGFA не влияет на восприимчивость к воспалительным заболеваниям кишечника.

Определенное значение имеет фактор некроза опухоли ген — TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ), который кодирует провоспалительный цитокин, играющий важную роль в патогенезе язвенного колита, в развитии воспалительной реакции [Макейкина М. А. 2012; Луговкина А. А. и соавт., 2019]. Установлены 2 полиморфных варианта гена: –238G/A и –308G/A, оказывающие противоположное влияние на продукцию белка — замена G на A в положении –308 значительно по-

вышает транскрипционную активность гена, а в позиции –238, напротив, снижает синтез TNF $\alpha$ . Существуют данные об ассоциации полиморфизма –308G/A с возрастом, тяжестью и частотой рецидивирования заболевания [Насыхова Ю. А. и соавт., 2010; Макейкина, М.А., 2012].

По данным А. Г. Якубовской и соавт., (2013), сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма –308G/A гена TNF- $\alpha$  не выявил ассоциации с риском развития язвенного колита в исследуемой популяции, однако наличие аллеля -308A отчетливо связано с утяжелением течения данного заболевания, что диктует необходимость активного проведения базисной терапии и тщательного мониторинга состояния больных. Есть данные, что более раннее развитие ( $p = 0,01$ ) и более частые обострения язвенного колита (в 1,63 раза) наблюдаются у носителей аллеля -308A гена TNF- $\alpha$ . Таким образом, генетическая предрасположенность к развитию язвенного колита существует. Однако конкретные механизмы ее реализации до сих пор практически неизвестны.

В просвете кишечника присутствует богатая микробная экосистема [Jostins L. et al., 2012]. Она состоит из бактериальных, грибковых и вирусных элементов. У некоторых людей в кишечнике обитают паразиты, в частности, гельминты. Микробиота кишечника постоянно подвергается воздействию различных диетических факторов [Вахрушев Я. М. и соавт., 2015; Тикунов А. Ю. и соавт., 2019; Бикбавова Г. Р. и соавт., 2019; Мякишева Ю. В. и соавт., 2020]. Составляющие кишечного просвета могут повредить слизистую оболочку рядом способов: 1) патогенные бактерии могут превосходить по количеству местные комменсалы; 2) состав или состояние микробиоты может быть изменено (дисбактериоз); 3) диетические факторы могут способствовать дисбактериозу или 4) напрямую повреждать слизистую оболочку [Бикбавова Г. Р. и соавт., 2019]. В природе гомеостаза слизистый барьер ограничивает взаимодействие микрофлоры просвета с эпителиальными клетками. Нарушение функции слизи наблюдается при язвенном колите, что проявляется в снижении гликозилирования и сульфатирования полисахаридов слизи [Rhodes J. M. et al., 1985; Raouf A. H. et al., 1992; Corfield A. P. et al., 1996; Markus F.N. et al., 2019], уменьшении толщины ее слоев [Pullan R.D. et al.,

1994], повышении муцинолитических свойств кала [Dwarakanath A. D. et al., 1995] или снижении бактерицидной способности слизи [Nuding S. et al., 2007. Участки кишки с воспалением в большинстве своем лишены слизистого слоя [Pullan R.D. et al., 1994]. Данные изменения могут способствовать обострению болезни или просто затруднять разрешение воспаления у пациентов.

Дисбактериоз является одним из главнейших факторов в патогенезе язвенного колита [Болотова Е. В. и соавт., 2022; Vilela Eduardo Garcia et. al., 2012]. По данным литературы [Циммерман Я. С. и соавт., 2013], одними из важных провоцирующих факторов язвенного колита являются *Mycobacterium paratuberculosis* и вирус кори.

Выяснено, что у пациентов с язвенным колитом вырабатываются аутоантитела к эпителиоцитам кишечника [Vochkov N.P., 1999]. Таким образом, наличие перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA) является характерным признаком для язвенного колита. pANCA — это специфические тканевые аутоантитела к антигенам гранулоцитов, выступающие триггерами цитотоксической активности с перинуклеарным типом распределения [Адлер Г., 2001; Белоусова Е. А., 2002; Ногаллер А. М., 2003; Халиф И. Л., 2008; Рахимова О. Ю. и соавт., 2010; Lashner V. A., 2002; Acheson D. W. et al., 2004; Targan S. R. et al., 2010]. Кроме того, у pANCA-положительных больных язвенным колитом часто определяются наличие иммунного васкулита. Одновременно изменяются функции нейтрофилов, повышающих свою провоспалительную активность [Рахимова О. Ю. и соавт., 2010; Ливзан М. А. и соавт., 2010].

В развитии аутоиммунного воспаления при язвенном колите участвуют цитокины — белки, главным образом, активированных клеток иммунной системы, обеспечивающие передачу сигналов между ними (межклеточное взаимодействие), функционирование всего каскада иммунных реакций [Кононова С. В. и соавт., 2021]. Одним из основных источников цитокинов, вызывающих повреждение слизистой оболочки кишечника, являются нейтрофилы, тканевые базофилы и тучные клетки, причем их количество прямо пропорционально тяжести течения заболевания [Ливзан М. А. и соавт., 2010; Günther C. et al., 2013]. Составной частью цитокинов является семейство интерлейкинов, включающее провоспалительные

тельные: интерлейкин-1, интерлейкин-2, интерлейкин-6, интерлейкин-8, и противовоспалительные: интерлейкин-4, интерлейкин-10, интерлейкин-11 [Образцов И. В., 2019; Князев О. В. и соавт., 2020; Rugtveit J. et al., 1994; Rugtveit J. et al., 1997]. Нарушение их баланса является одним из элементов патогенеза язвенного колита [Маев И. В. и соавт., 2002; Черешнев В. А. и соавт., 2012; Chavez A. M. et al., 1999]. Не исключаются значения В- и Т-клеток в поддержке внеклеточной реакции в слизистой кишке за счет изменения состояния гуморального и клеточного иммунитета [Goetz M. et al., 2007; Perosa F. et al., 2010; Annunziato F. et al., 2009; Cosmi L., 2010; O'Shea J.J. et al., 2010; Strober W. et al., 2011].

Важно отметить в патогенезе язвенного колита роль сниженного содержания в диете пищевых волокон и выявленную тесную корреляцию повышенного потребления слизи комменсалами-бактериями при недостатке пищевых волокон в диете [Бикбавова Г. Р. и соавт., 2020]. Desai et al. (2016) в этом исследовании установил, что разрушение бактериями-симбионтами слизи способствовало усилению бактериальной инвазии и прямому потенциально токсическому взаимодействию микробиоты с кишечными эпителиальными клетками.

Продолжая исследовать причинно-следственную связь различных значимых факторов, необходимо учесть, что восстановление эпителия — это длительный процесс, который может быть нарушен не только иммуноопосредованным стрессом, но и изменением микробиома и физико-химическими воздействиями [Monasterio C. et al., 2017]. Причем основным звеном патогенеза воспалительных заболеваний кишечника является врожденный иммунный ответ на кишечную микрофлору [Abraham C. et al., 2011]. В свою очередь, врожденный иммунитет опосредуется как макрофагами, так и кишечными дендритными клетками, оказывающими защитное действие и способными участвовать в воспалении [Bilsborough J. et al., 2004; Hart A.L. et al., 2005; Rescigno M. et al., 2009]. Нужно учесть, что при язвенном колите толстая кишка содержит множество микроорганизмов, которые вступают в прямой контакт с изъязвленной тканью и регенерирующим эпителием [Becker C. et al., 2015]. Многие виды бактерий и их факторы вирулентности недостаточно охарактеризованы. Поэтому суждения о их влиянии

на заживление слизистой оболочки во многом остаются спекулятивными. Однако в последние годы было проведено большое количество исследований микробиома кишечника при язвенном колите и других воспалительных состояниях кишечника [Буданов К. Е., 2018; Kostic A. D. et al., 2014; Pickard J. M. et al., 2017]. В частности, отмечено, что при язвенном колите наблюдается сопутствующая вирусная инфекция: цитомегаловирусный энтероколит может усугубить ранее существовавший язвенный колит [Mattes F.M. et al., 2000].

Выявлено, что и инфекция *Clostridium difficile* связана с повышенной заболеваемостью и смертностью у пациентов с язвенным колитом [Князев О. В. и соавт., 2018; Jakobovits S.L. et al., 2005; Rodemann J.F. et al., 2007]. Для уточнения исследования необходимо дополнительно исключить сопутствующий диагноз инфекционного колита [Kandiel A. et al., 2006]. Определенное значение отдается грибковой инфекции [Iliev ID et al., 2012; Leonardi I et al., 2018]. По данным Ott S.J. et al. (2008), повышенное разнообразие грибковых патогенов наблюдалось у больных с воспалительными заболеваниями кишечника по сравнению с контрольной группой здоровых. Это отмечено и в одном из исследований [Hochter W. et al., 1983], где грибковая колонизация наблюдалась в 53 % язв толстой кишки при язвенном колите.

Продолжая анализ факторов риска развития язвенного колита, необходимо отметить связь между курением и язвенным колитом, впервые описанную Harries A.D. et al. (1982). Курение так же, как аппендэктомия, снижает риск развития язвенного колита, при этом у данного заболевания отмечается легкое течение [Стяжкина С. Н. и соавт., 2018; Александров Т. Л. и соавт., 2021; Beaugerie L. et al., 2001; Cornes J. et al., 2002]. По данным Mahid S.S. et al. (2006) и Gajendran M. et al. (2018), активное курение имеет выраженную обратную связь с активностью язвенного колита, в отличие от болезни Крона. В одном проспективном исследовании [Higuchi L.M. et al., 2012] отмечалось, что риск развития язвенного колита увеличивался в течение 2–5 лет после прекращения курения и оставался повышенным в течение 20 лет.

Необходимо упомянуть и соавт. факторы риска развития язвенного колита. Так повышенное потребление с пищей общих жиров, животных жиров и полиненасыщенных жирных кислот, по данным авторов [Geerling B. et al., 2000], также коррелирует с увеличением заболеваемости язвенным колитом.

Имеются данные [Andersson R.E. et al., 2001], что риск развития язвенного колита снижен примерно на 55 % у тех пациентов, кто перенес аппендэктомию в возрасте до 20 лет по поводу острого аппендицита. Клинически более легкое течение язвенного колита и более низкая частота рецидивов у больных с язвенным колитом, перенесших аппендэктомию, были отмечены Radford-Smith G.L. et al. (2002); Radford-Smith G.L. (2008); Gardenbroek T.J. et al. (2012).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что патогенез язвенного колита является многофакторным. К настоящему времени детерминирующего звена в развитии данного заболевания пока не существует. По-видимому, эти моменты накладывают определенный отпечаток на реализацию в этом направлении персонализированного подхода.

### **1.3 Результаты лечения пациентов с язвенным колитом**

Целью медикаментозной терапии является получить, а затем и поддержать ремиссию, определяемую как устранение клинических симптомов язвенного колита и заживление слизистой оболочки толстой кишки согласно эндоскопическим критериям [Халиф И. Л., 2008; Белоусова Е. А. и соавт., 2013; Ungaro R. et al., 2017].

Лекарственные препараты, назначаемые пациентам с язвенным колитом, согласно национальным рекомендациям 2015 г., можно разделить на следующие группы:

1. Средства для индукции ремиссии. 5-аминосалициловая кислота (5-АСК, месалазин), системные глюкокортикостероиды (преднизолон и метилпреднизолон) и топические ГКС (будесонид), иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат), антибиотики, биологические генно-инженерные препараты — моноклональные антитела к ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб) [Давыдова О.Е. и соавт., 2016; Давыдова О. Е. и

- соавт., 2017; Jarnerot G. et al., 2005; Rutgeerts P. et al., 2005; Danese S., 2008; Chao Guo. et al., 2019] и моноклональные антитела к интегринам, селективно действующие только в желудочно-кишечном тракте — ведолизумаб [Deerfield I.L., 2018], инфликсимаб [Horsham P.A., 2017], адалимумаб [Sandborn J. et al., 2020], а также салицилаты [Denese S. et al., 2020];
2. Средства для поддержания ремиссии (противорецидивные средства) иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин) [Hawthorne A. B. et al., 1992; Carter M. J. et al., 2004; Kornbluth A. et al., 2004; Lichtenstein G. R. et al., 2006; Ardizzone S. et al., 2006; Lichtenstein G. R. et al., 2006; Chambrun et al., 2018], моноклональные антитела (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол и ведолизумаб) и 5 — аминосалициловая кислота и ее производные [Le Berre C. et al., 2019];
  3. Симптоматические средства. Парентеральные препараты железа для коррекции анемии, препараты для коррекции белково-электролитных нарушений, средства для профилактики остеопороза (бифосфонаты препараты кальция) и др.

Одной из главных задач лечения язвенного колита является заживление у больных слизистой оболочки толстой кишки. Отмечено, что заживление слизистой оболочки ведет к ремиссии и сопровождается снижением частоты его рецидивов и тем самым уменьшает применение кортикостероидов, снижает число случаев хирургического лечения, частоту колоректального рака и повышает качество жизни [Зеленова Л. Ю., 2022; Colombel J.F. et al., 2011; Walsh A. et al., 2014].

Основные схемы назначения препаратов для разных форм язвенного колита представлены в национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению язвенного колита [Ивашкин В. Т. и соавт., 2017].

При легкой и среднетяжелой атаке язвенного колита (проктита) в качестве терапии первой линии было рекомендовано использовать суппозитории с месалазином (1–2 г/сут) [Князев О. В. и соавт., 2022]. Альтернативным вариантом является использование ректальной пены месалазина (1–2 г/сут) [Халиф И. Л. и соавт., 2015; Тарасова Е. Н. и соавт., 2021; Su C. et al., 2007].

В случае первой атаки язвенного колита при достижении клинической ремиссии допустима поддерживающая терапия месалазином 1–2 г 3 раза в неделю [Шелыгин Ю. А. и соавт., 2017].

При левостороннем и тотальном поражении толстой кишки с легким течением используется месалазин внутрь 2,4–3 г/сут или сульфасалазин 4 г/сутки совместно с месалазином в клизмах 2–4 г/сут с учетом данных эндоскопического исследования [Низов А. А. и соавт., 2014; Ситкин С. И. и соавт., 2014; Sutherland L. et al., 2006; Regueiro M. et al., 2006; Ford A.C. et al., 2011]. Лечение проводится в течение 6–8 недель, при оценке эффективности терапии через 2 недели. Поддерживающая терапия состоит в пероральном приеме месалазина 1,2–2,4 г/сутки [Харитидис А. М., 2022; Sutherland L. R. et al. 1993; Kane S. V. et al., 2003 Sandborn W. J. et al., 2003; Carter M. J. et al., 2004; Kornbluth A. et al., 2004].

В случае первой среднетяжелой атаки левостороннего или тотального колита требуется пероральный прием месалазина 3–4,8 г/сут совместно с месалазином в клизмах 2–4 г/сут [Kane S.V. et al., 2003; Ford A.C. et al., 2011].

При отсутствии эффекта от препаратов 5-АСК целесообразно подключение лекарственных средств гормональной терапии (пена Буденофальк 2 мг 1–2 раза в сутки или выполнение клизмы с суспензией гидрокортизона 125 мг 1–2 раза в сутки) либо больные должны получать пероральный преднизолон от 40 мг в день до 1 мг/кг массы тела в сутки или эквивалент другого кортикостероида [Халиф И. Л., 2006; Щукина О. Б. и соавт., 2018; Faubion W.J. et al. 2001; Carter M.J. et al., 2004; Kornbluth A. et al., 2004].

Тяжелая атака левостороннего и тотального язвенного колита, по данным Ю. А. Шелыгина и соавт. (2017), требует назначения внутривенной гормональной терапии преднизолоном в суммарной дозе 75 мг, а при свехтяжелой атаке — 125 мг в течение 7 дней при положительной динамике с последующим уменьшением дозы и полной ее отменой [Халиф И. Л. и соавт., 2015]. Альтернативой при отсутствии положительной динамики является лечение инфликсимабом 5 мг/кг и циклоспорином 2–4 мг/кг [Frey B.M. et a., 1990; Gionchetti P. et al., 1999; Järnerot G. et al., 2005; Rutgeerts P. et al. 2005; Turner D. 2007].

При среднетяжёлой атаке язвенного колита для индукции ремиссии применяют системные кортикостероиды (преднизолон 60 мг или метилпреднизолон 48 мг/сут перорально) или будесонид 9 мг/сут.

До 10 % пациентов с язвенным колитом имеют острое тяжелое начало заболевания [Farmer R.G. et al., 1993; Cima R.R., 2010; Bernstein C.N. et al., 2013]. Таких больных, по данным Ananthakrishnan A.N. et al. (2009), следует госпитализировать для лечения внутривенными инъекциями кортикостероидами, которые остаются терапией первой линии из-за высокого риска колэктомии. При лечении стероидами частота ответа организма составляет около 70 %, тем самым частота колэктомии в краткосрочной перспективе близка к 30 % [Рустамов А. Э. и соавт., 2021; Turner D. et al., 2007; Dignass A. et al., 2012] и имеет высокий риск послеоперационных септических осложнений и длительного заживления анастомоза [Abera F.N. et al., 2003; Lake J.P. et al., 2004; Stange E. F. et al., 2008].

При отсутствии ответа на это лечение первой линии через 3–5 дней можно рассмотреть возможность начала терапии второй линии с применением циклоспорина, такролимуса или анти-ФНО- $\alpha$  (обычно инфликсимаба) [Ишутина И. Н., 2015; D'Haens G. et al., 2001; Van Assche G. et al., 2003; Baumgart D. C. et al., 2003; Carter M.J. et al., 2004; Kornbluth A. et al., 2004; Rutgeerts P. et al., 2005.; Jarnerot G. et al., 2005; Lichtenstein G. R. et al., 2006.; Ogata H. et al., 2006.; Sandborn W.J. et al., 2012.; Feagan B.G. et al., 2013].

К сожалению, более чем у половины, пациентов с левосторонним колитом отмечается прогрессирование заболевания в течение 25 лет. Однако за тот же период примерно в 75 % случаев отмечался регресс, то есть клиническое улучшение его течения [Langholz E. et al., 1996]. В целом, по данным Winther K.V. et al. (2003), пациенты с язвенным колитом имеют нормальную продолжительность жизни.

### **Хирургическое лечение**

Хирургическое вмешательство при язвенном колите зависит от стадии заболевания, а также состояния пациента и делится на следующие виды: срочное, неотложное и плановое. Несмотря на многочисленные усилия, хирургическое ле-

чение язвенного колита остается серьезной проблемой [Дыбов О. Г. и соавт., 2020; Князев О. В. и соавт., 2021]. Анатомическая протяженность воспаления слизистой оболочки является наиболее важным фактором, определяющим течение заболевания, и важным предиктором колэктомии [Hoie O. et al., 2007].

Неотложная операция показана пациентам с опасными для жизни осложнениями, такими как перфорация, рефрактерное ректальное кровотечение [Rao S.S. et al., 1988; Berg D.F. et al., 2002; Hoie O. et al., 2007], токсический мегаколон [Softley A. et al., 1988; Jewell D.P. et al., 1991; Farmer R.G. et al., 1993]. Причем оперативное вмешательство по поводу данного осложнения показано при отсутствии положительного эффекта в течение 48–72 часов гормональной терапии.

Для острого тяжелого колита оперативное лечение является обязательным, если отмечается отсутствие положительной динамики после 5–7 дней интенсивного лечения, то есть прогрессирование тяжелого заболевания при наличии консервативного лечения [Jewell D. P. et al., 1991; Hyde G. M. et al., 2001; Cohen J. L. 2005], а также при стойкой выраженной активности [Rao S. S. et al., 1988; Farmer R. G. et al., 1993; Hoie O. et al., 2007] и злокачественном поражении толстой кишки или наличии дисплазии [Langholz E. et al., 1991]. Перфорация может быть обычным явлением при токсическом мегаколоне и может возникать у 0,3 % пациентов, по данным Softley A. et al. (1988).

Приблизительно у 15 % пациентов с острым течением язвенного колита развивается тяжелое течение, а 30 % данных пациентов требуется колэктомия [Чернов А. А. и соавт., 2020; Борота А. А. 2021; Leijonmarck Ceet et al., 1990; Carter M. J. et al., 2004; Henriksen M. et al., 2006]. Кроме того, 10 % пациентам с острым течением потребуется операция во время первого года болезни [Langholz E. et al., 1992], так как задержка операции по поводу острого тяжелого язвенного колита связана с повышенным риском послеоперационных осложнений [Randall J. et al., 2010; Leed I.L. et al., 2017].

Плановая операция показана пациентам с дисплазией или раком, выявленным при ежегодной колоноскопии [Стяжкина С. Н. и соавт., 2019; Isbell G., 1998; Bernstein C.N. et al., 2001; Chambers W.M., 2005; Farraye F.A. et al., 2010; Cairns S.R. et al., 2010; Magro F. et al., 2017], а также с язвенным колитом, не поддаю-

щимся лечению, или непереносимостью к длительной иммуносупрессии или другим медикаментозным методам терапии [Langholz E. et al., 1991; Larson D.W. et al., 2004; Itzkowitz S.H. et al., 2005].

В настоящее время объем хирургического вмешательства определяется в первую очередь тяжестью заболевания и протяженностью патологического процесса [Jewell D.P. et al., 1991; Hyde G.M. et al., 2001; Cohen J.L. 2005]. Наиболее распространенной операцией при данной патологии является колэктомия [Leijonmarck Ceet. et al., 1990; Carter M.J. et al., 2004; Henriksen M. et al., 2006].

Согласно исследованиям Ritchie J.K. et al. (1978); Moum B. et al. (1997), риск выполнения хирургического лечения в виде колэктомии у больных с проктитом составляет от 2 до 9 % через пять лет после начала заболевания, а с тотальным поражением толстой кишки — от 30 до 44 %. Примерно у 15 % пациентов с язвенным колитом развивается острый приступ тяжелого колита, и 30 % из этих пациентов нуждаются в колэктомии [Тулашев, X. А. и соавт., 2019; Leijonmarck С.Е. et al., 1990; Carter M.J. et al., 2004; Henriksen M. et al., 2006; Gallo G. et al., 2018].

Кроме того, 10 % пациентов требуют хирургического вмешательства в течение первого года болезни [Langholz E. et al., 1992], во многих случаях в качестве неотложной помощи. В последнее время после лечения инфликсимабом наблюдалось значительное кратковременное снижение частоты колэктомий [Jarnetot G. et al., 2005]. К сожалению, долгосрочный эффект биологической терапии в предотвращении колэктомии до сих пор неясен [Aratari A. et al., 2008; Sandborn W.J. et al., 2009].

Поскольку колэктомия серьезно влияет на качество жизни, выбор времени операции остается решающим фактором при лечении язвенного колита. Тесное взаимодействие гастроэнтерологов и колоректальных хирургов является обязательным для достижения оптимального для пациента результата [Воробьев Г.И. и соавт., 2008; Варданян А.В. и соавт., 2011; Gallo G. et al., 2018].

Процедурой выбора является субтотальная колэктомия с надлежащим лечением культи прямой кишки, которая может быть закрыта в тазу или выведена наружу в виде ректосигмовидной слизистой фистулы в нижней части разреза [по данным Leijonmarck С.Е. et al., 1990; Pastore R.L. et al., 1997; Dozois E.J. et al., 2004; Trickett J.P. et al., 2005; da Luz Moreira A. et al., 2010; Gu J. et al., 2013; da Luz

Moreira A. et al., 2015; Gallo G. et al., 2018]. Проктэктомия может быть показана в случаях рецидивирующего проктита, дисплазии или рака [Oakley J.R. et al., 1985; Lepistö A. et al., 2005]. Пеллино и соавт. [Pellino G. et al., 2012] описали новую технику, при которой культи прямой кишки фиксировались подкожно в левой подвздошной ямке или в конце срединного разреза лапаротомии.

Другой наиболее распространенной операцией является тотальная проктоколэктомия с J-образным анастомозом подвздошной кишки и анальным каналом [Мингазов А.Ф. и соавт., 2018; Борота А. В. и соавт., 2019; Ачкасов С. И. и соавт., 2022; Oresland T. et al., 1994; Olsen K.O. et al., 1999; Hueting W.E. et al., 2005; Cornish J.A. et al., 2007; Cornish J. et al., 2009; de Zeeuw S. et al., 2012; Gisbert J.P., et al., 2014; Scoglio D. et al., 2014]. Данная методика, впервые описанная Parks and Nicholls в 1978 году, в настоящее время предпочтительна для планового хирургического лечения [Parks A.G. et al., 1978; Pinto R.A. et al., 2011]. Ведутся дискуссии о технических аспектах этой процедуры, таких как мукозэктомия по сравнению с техникой двойного скрепления, о роли временной отводящей илеостомии, об оптимальном возрасте пациента, о роли J-образного подвздошно-анального анастомоза при неопределенном колите и о преимуществах лапароскопической операции по сравнению с открытым хирургическим вмешательством [Тимербулатов М. В. и соавт., 2015; Pedraza R. et al., 2011; Mennigen R. et al., 2011; Lacy A.M. et al., 2012; Hicks C.W. et al., 2013; Fung A.K. et al., 2013; Fazio V.W. et al., 2013; Gu J. et al., 2013; Beyer-Berjot L. et al., 2013, Singh P. et al., 2013; Buskens C.J. et al., 2014; White I. et al., 2014; Baek S.J. et al., 2016].

Используют также альтернативный вариант колпроктэктомия с J-образным илеоанальным резервуарным анастомозом с превентивной илеостомией по Торболлу [Larson D.W. et al., 2004]. Колпроктэктомия с илеоанальным резервуарным J-анастомозом может быть осложнена развитием резервуарита, высокой частотой стула, недержанием кала, снижением фертильности и необходимостью повторной операции [Ачкасов С. И. и соавт., 2018]. Метаанализ объединенной частоты осложнений колпроктэктомии с илеоанальным резервуарным J-анастомозом у 9317 пациентов в период наблюдения 36,7 месяца показал неудовлетворительный результат у 6,8 % (увеличение до 8,5 % после наблюдения более 60 месяцев), тазо-

вый сепсис у 9,5 % пациентов и тяжелое (3,7 %), легкое (17 %) и неотложное недержание кала (7,3 %) [Hueting W.E. et al., 2005].

Результаты лечения язвенного колита нельзя признать однозначными [Шельгин Ю.А. и соавт., 2011]. Это связано, прежде всего, со степенью эффективности консервативной терапии. По крайней мере, в ближайшем послеоперационном периоде уровень летальности довольно высокий [Selinger C.P. et al., 2013]. В метаанализе популяционных когортных исследований, опубликованных Jess et al. (2013), авторы сообщили, что среди пациентов с ЯК средний процент смертей, связанных с самим ЯК, составил 17 % (от 11 % до 30 %). В этой подгруппе пациентов наиболее частыми причинами смерти были колоректальный рак (в среднем 37 %, диапазон от 24 % до 44 %) и хирургические или послеоперационные осложнения (в среднем 44 %, диапазон от 17 % до 100 %). Кроме того, авторы пришли к выводу, что по сравнению с населением в целом пациенты с ЯК имеют повышенный риск смерти от желудочно-кишечных заболеваний [Jess T. et al., 2007].

Примерно аналогичные данные прослеживаются в исследованиях [Selinger C.P. et al., 2013; Jess T. et al., 2013; Lynch R.W. et al., 2013; Bewtra M. et al., 2015; Systematic review with meta-analysis: mortality in acute severe ulcerative colitis Dong, Catherine; Metzger, Marie; Holsbø, Einar; Perduca, Vittorio; Carbonnel, Franck (2020).

Заслуживают внимания исследования, направленные на возможность прогнозирования течения язвенного колита [Якубов А. Ю. 2018; Князев О. В. и соавт., 2019]. К сожалению, таких исследований не очень много. Среди показателей, которые могут выступить предиктором эффективности лечения и вариантов его течения, предлагается частота лихорадки, степень тахикардии, уровень сыровоточного альбумина, степень анемии, вариабельность скорости оседания эритроцитов, уровень кальпротектина лактоферрина, С-реактивного белка, а также частота внекишечных проявлений [Григорьева Г. А. и соавт., 2011; Шельгин Ю.А. и соавт. Клинические рекомендации по колопроктологии 2017 года; Ткачев А.В. и соавт., 2020; Халитова Ю. А. и соавт., 2022; Travis S. P. et al., 1996; Solberg I. C., 2009; Ananthkrishnan A. N., 2009; Vavricka S. R. et al., 2011; Monstad I. et al., 2014; Greuter T. et al., 2019].

Что касается отдаленных результатов лечения, то складывается впечатление, что качество жизни пациентов определяется, в определенной степени, объемом операции, исходным течением заболевания и возрастом пациентов [Веселкова Е. А. и соавт., 2021; Kienle P. et al., 2005; Sandborn W. J. et al., 2005; Larson D. W. et al., 2005; Larson D. W. et al., 2006; Meier A. H. et al., 2007; Polle S. W. et al., 2007; Larson D. W. et al., 2008; Chung T. P. et al., 2009; Beyer-Berjot L. et al., 2013; Singh P. et al., 2013; Buskens C. J. et al., 2014; White I. et al., 2014; Gisbert J. P. et al., 2014].

Однако данные исследования немногочисленны, а степень их неопределенности при данной патологии достаточно высока [Hoie O. et al., 2007; Gaetano Gallo et al., 2018].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что лечение язвенного колита до сих пор остается нерешенной проблемой. Это касается, прежде всего, как патогенеза заболевания, так и совершенствования различных методов лечения с оценкой из ближайших и отдаленных результатов. Следует признать, что частота оперативных вмешательств при данной патологии все еще остается достаточно высокой, а объем операции приводит или к стойкой инвалидизации больных или нередко к неблагоприятному исходу [Ивашкин В.Т. и соавт., 2019; Шапина, М. В. и соавт., 2022]. Выбор степени их оптимальности, в определенной степени, связан с совершенствованием консервативной терапии. Открытым остается вопрос и о возможности персонализированного подхода при лечении данной патологии больных. Его реализация, безусловно, является залогом улучшения качества жизни пациентов.

Изложенные моменты явились отправными для проведения настоящего исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика клинических наблюдений

Основу работы составили клинические наблюдения и специально проведенные исследования у 144 больных, которые были госпитализированы в колопроктологические, гастроэнтерологические и хирургические отделения больниц в Ярославской, Вологодской, Костромской и Ивановской областях с диагнозом «Язвенный колит» в период с 2001 г. по 2020 г. Все пациенты были госпитализированы по экстренным показаниям.

В период с 2001 по 2005 гг. поступили 2 (1,4 %), с 2006 по 2010 гг. 5 (3,5 %), с 2011 по 2015 гг. 43 (29,8 %), с 2016 года и по настоящее время 94 больных (65,3 %), или более чем в 47 раз больше, чем в начальный период наблюдения. Диагноз «Язвенный колит» ставился на основании комплексной оценки клинических проявлений, данных ультразвукового исследования, колоноскопии, лапароскопии, хирургического пособия, морфологических исследований, а также с учетом мониторинга течения заболевания у гастроэнтеролога и хирурга после выписки больных из стационара. Кроме того, принимались во внимание существующие клинические рекомендации, согласно которым однозначных диагностических критериев в постановке диагноза «Язвенный колит» не существует. Среди обследованных было 67 женщин (46,5 %), 77 мужчин (53,5 %). Соотношение мужчины/женщины составило 1,15 : 1. Структура больных по полу и возрасту представлена в таблице 2.1. Возраст пациентов варьировал от 14 до 87 лет и в среднем составил 45 лет.

Как показано в таблице 2.1, пациенты женского пола преобладали в возрастной группе от 41 года до 50 лет (13,2 %), в то время как пациенты мужского пола — от 31 года до 40 лет (13,9 %).

В общей сложности наибольшая частота заболевания приходилась на возраст от 31 года до 60 лет (91 пациент, 63,1 %). В старшей возрастной группе (возраст более 60 лет) клинические проявления наблюдались только у 24 пациентов (16,8 %). Необходимо отметить, что более чем в 20 % случаев заболевание развивалось у пациентов молодого возраста.

Таблица 2.1 — Распределение пациентов с язвенным колитом по полу и возрасту, абс. (%)

Возраст	Пол		Всего
	мужской	женский	
Моложе 30 лет	15 (10,4)	14 (9,7)	29 (20,1)
31–40 лет	20 (13,9)	12 (8,3)	32 (22,2)
41–50 лет	13 (9)	19 (13,2)	32 (22,2)
51–60 лет	15 (10,4)	12 (8,3)	27 (18,7)
Старше 60 лет	14 (9,8)	10 (7)	24 (16,8)
Всего	77 (53,5)	67 (46,5)	144 (100)

Безусловно, определенную клиническую значимость представляет длительность заболевания. Как показали проведенные исследования (таблица 2.2), в подавляющем большинстве случаев продолжительность заболевания не превышала 5 лет (61,81 %). Данная длительность заболевания наиболее характерна для мужчин в возрасте от 31 до 50 лет (13,89 %). В этот период по сравнению с другим возрастным периодом частота патологии была также максимальная (22,92 %) (таблица 2.2). Что касается более значительной продолжительности заболевания, то ее удельный вес снижается. Продолжительность заболевания от 6 до 10 лет выявлена в 16,66 %, от 11 до 20 лет в 17,36 %, а более 20 лет только в 4,16 % случаев. В половом отношении при продолжительности заболевания более 5 лет в этом плане преобладают женщины в возрасте от 31 до 50 лет (11,81 %) по сравнению с представителями мужского пола (9,72 %) (таблица 2.2). При длительности заболевания более 20 лет женщин в 2 раза больше. Необходимо отметить, что более чем в 20 % случаев заболевание развивалось у пациентов до 30 лет.

Полученные данные дают основания считать, что язвенный колит преимущественно патология молодого и трудоспособного возраста.

В зависимости от тяжести заболевания (таблица 2.3) также выявлены определенные закономерности.

Таблица 2.2 — Распределение больных по длительности заболевания, абс. (%)

Длительность заболевания	Возраст больных											
	до 30 лет			31–50 лет			51–70 лет			более 70 лет		
	всего	муж.	жен.	всего	муж.	жен.	всего	муж.	жен.	всего	муж.	жен.
До 5 лет	22 (15,28)	10 (6,94)	12 (8,33)	33 (22,92)	20 (13,89)	13 (9,03)	27 (18,75)	17 (11,81)	10 (6,94)	7 (4,86)	3 (2,08)	4 (2,78)
6–10 лет	3 (2,08)	2 (1,39)	1 (0,69)	16 (11,11)	7 (4,86)	9 (6,25)	3 (2,08)	3 (2,08)	0	2 (1,39)	2 (1,39)	0
11–20 лет	4 (2,78)	3 (2,08)	1 (0,69)	12 (8,33)	6 (4,17)	6 (4,17)	8 (5,56)	3 (2,08)	5 (3,47)	1 (0,69)	0	1 (0,69)
21–30 лет	0	0	0	3 (2,08)	1 (0,69)	2 (1,39)	3 (2,08)	1 (0,69)	2 (1,39)	0	0	0
Итого n = 144	29 (20,14)			64 (44,44)			41 (28,47)			10 (6,94)		

Таблица 2.3 — Распределение больных по тяжести заболевания язвенного колита, абс. (%)

Возраст больных	Степень тяжести									Общие данные		
	легкая			средняя			тяжелая					
	всего	муж.	жен.	всего	муж.	жен.	всего	муж.	жен.	всего	муж.	жен.
До 40 лет	17 (11,81)	11 (7,64)	6 (4,17)	26 (18,06)	12 (8,33)	14 (9,72)	18 (12,50)	12 (8,33)	6 (4,17)	61 (42,36)	35 (24,31)	26 (18,06)
От 40 до 50 лет	12 (8,33)	5 (3,47)	7 (4,86)	12 (8,33)	3 (2,08)	9 (6,25)	6 (4,17)	3 (2,08)	3 (2,08)	30 (20,83)	11 (7,64)	19 (13,19)
От 50 до 60 лет	6 (4,17)	1 (0,69)	5 (3,47)	10 (6,94)	7 (4,86)	3 (2,08)	10 (6,94)	7 (4,86)	3 (2,08)	26 (18,06)	15 (10,42)	11 (7,64)
От 60 до 75 лет	2 (1,39)	2 (1,39)	0	13 (9,03)	7 (4,86)	6 (4,17)	7 (4,86)	6 (4,17)	1 (0,69)	22 (15,28)	15 (10,42)	7 (4,86)
Более 75 лет	3 (2,08)	0	3 (2,08)	1 (0,69)	0	1 (0,69)	1 (0,69)	1 (0,69)	0	5 (3,47)	1 (0,69)	4 (2,78)
Общие данные	40 (27,78)			62 (43,06)			42 (29,17)			144 (100)		

В частности, легкая степень заболевания с максимальной частотой наблюдалась в 27,78 % случаев у пациентов в возрасте до 40 лет (11,81 %). В зависимости от гендерных различий существенных изменений не установлено (19 мужчин и 21 женщина). Средняя степень тяжести заболевания имела место у 62 больных (43,06 %). И в этом случае максимальная частота также наблюдалась у больных в возрасте до 40 лет (18,06 %). В половом отношении выявленная пропорция сохранялась (30 мужчин и 32 женщины).

Аналогичные изменения были характерны и для тяжелой степени заболевания. В общей группе больных удельный вес данной патологии составил 29,17 %, а максимальное значение наблюдалось также у больных в возрасте до 40 лет (12,50 %). Преобладание мужчин было более существенно (23 против 11). Необходимо отметить, что с возрастом частота легкой степени тяжести заболевания прогрессивно снижается. Что касается частоты средней и тяжелой степени, то снижение сохраняется, но менее выражено. В частности, у больных старше 60 лет легкая степень выявлена в 3,47 %, средняя и тяжелая — уже в 15,27 % случаев. Безусловно, отмеченная тенденция может негативно влиять на исходы заболевания в старшей возрастной группе.

В зависимости от течения заболевания выявленные закономерности сохранялись. Как свидетельствуют представленные данные (таблица 2.4), острое течение заболевания доминирует у больных в возрасте до 40 лет (11,11 %). В общей сложности у больных работоспособного возраста острое течение заболевания превышает 29 %. В старшей возрастной группе больных более 75 лет данный показатель не превышает 2,08 %. В общей сложности острое течение язвенного колита выявлено у 31,94 % больных.

Таблица 2.4 — Распределение больных по течению язвенного колита, абс. (%)

Возраст и количество больных	Варианты течения									Общие данные		
	острое			хроническое непрерывное			хроническое рецидивирующее					
	всего	муж.	жен.	всего	муж.	жен.	всего	муж.	жен.	всего	муж.	жен.
До 40 лет	16 (11,11)	12 (8,33)	4 (2,78)	23 (15,97)	11 (7,64)	12 (8,33)	21 (14,58)	11 (7,64)	10 (6,94)	60 (41,67)	34 (23,61)	26 (18,06)
От 40 до 50 лет	11 (7,64)	4 (2,78)	7 (4,86)	8 (5,56)	3 (2,08)	5 (3,47)	13 (9,03)	6 (4,17)	7 (4,86)	32 (22,22)	13 (9,03)	19 (13,1)
От 50 до 60 лет	8 (5,56)	5 (3,47)	3 (2,08)	15 (10,42)	8 (5,56)	7 (4,86)	6 (4,17)	3 (2,08)	3 (2,08)	29 (20,14)	16 (11,11)	13 (9,03)
От 60 до 75 лет	8 (5,56)	4 (2,78)	4 (2,78)	7 (4,86)	5 (3,47)	2 (1,39)	4 (2,78)	4 (2,78)	0	19 (13,19)	13 (9,03)	6 (4,17)
Более 75 лет	3 (2,08)	1 (0,69)	2 (1,39)	0	0	0	1 (0,69)	0	1 (0,69)	4 (2,78)	1 (0,69)	3 (2,08)
Общие данные	46 (31,94)			53 (36,81)			45 (31,25)			n = 144		

Аналогичная градация прослеживается и со стороны хронического непрерывного и хронического рецидивирующего течения. Их частота составила соответственно 36,81 % и 31,25 %. Максимальные частоты данных вариантов течения заболевания также характерны для больных до 40 лет (соответственно 15,97 % и 14,58 %) с последующим их уменьшением по мере увеличения возраста пациентов.

Гендерные различия при остром хроническом рецидивирующем и хроническом непрерывном течении проявляются в незначительном преобладании мужчин.

Что касается активности заболевания по эндоскопической классификации Schroeder (таблица 2.5), то минимальная активность выявлена в 31,45 %, умеренная в 37,1 % и выраженная в 31,45 % случаев.

Необходимо отметить, что частота минимальной степени активности с возрастом снижается с 14,52 % до 2,42 %. Напротив, умеренная степень активности остается примерно на том же уровне (до 40 лет 16,13 %, старше 40 лет 20,97 %). Аналогичная тенденция прослеживается и при выраженной степени активности язвенного колита (до 40 лет 12,9 %, старше 40 лет 18,55 %). Полученные данные дают основание считать, что с возрастом риски неблагоприятного исхода заболевания возрастают. Это, по-видимому, необходимо учитывать при выборе интенсивности комплекса лечебных мероприятий. В зависимости от гендерных различий при минимальной активности заболевания существенных изменений не отмечено.

При умеренной активности имеет место преобладание мужчин в группе больных до 40 лет, однако у пациентов старше 40 лет преобладают женщины. Аналогичные, но менее значительные изменения наблюдаются и при выраженной активности течения язвенного колита.

Таблица 2.5 — Распределение больных по активности язвенного колита, абс. (%)

Возраст и количество больных	Минимальная активность			Умеренная активность			Выраженная активность			Общие данные		
	всего	муж.	жен.	всего	муж.	жен.	всего	муж.	жен.	всего	муж.	жен.
До 40 лет	18 (14,52)	9 (7,26)	9 (7,26)	20 (16,13)	12 (9,68)	8 (6,45)	16 (12,90)	11 (8,87)	5 (4,03)	54 (43,55)	32 (25,81)	22 (17,74)
От 40 до 50 лет	12 (9,68)	6 (4,84)	6 (4,84)	7 (5,65)	1 (0,81)	6 (4,84)	5 (4,03)	2 (1,61)	3 (2,42)	24 (19,35)	9 (7,26)	15 (12,10)
От 50 до 60 лет	6 (4,84)	2 (1,61)	4 (3,23)	10 (8,06)	4 (3,23)	6 (4,84)	9 (7,26)	8 (6,45)	1 (0,81)	25 (20,16)	14 (11,29)	11 (8,87)
От 60 до 75 лет	3 (2,42)	3 (2,42)	0	8 (6,45)	6 (4,84)	2 (1,61)	9 (7,26)	4 (3,23)	5 (4,03)	20 (16,13)	13 (10,48)	7 (5,65)
Более 75 лет	0	0	0	1 (0,81)	0	1 (0,81)	0	0	0	1 (0,81)	0	1 (0,81)
Общие данные n = 124	39 (31,45)			46 (37,10)			39 (31,45)			124 (100)		

Сопутствующая соматическая патология наблюдалась в основном у больных пожилого возраста (старше 60 лет). Почти у половины пациентов имели место ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия, у 6 больных наблюдалась компенсированная форма сахарного диабета. По локализации патологического процесса преимущественной поражению прямой кишки наблюдалось только у 10 (6,9 %), левой половины у 31 (21,5 %) и тотальное поражение толстой кишки у 103 (71,6 %) больных. Всем больным проводилось консервативное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, а также с учетом стадии течения язвенного колита. Только консервативное лечение проведено у 76 больных в возрасте от 19 до 83 лет. В данной группе мужчин было 39, женщин 37. Длительность заболевания колебалась от 10 дней до 30 лет. Легкая степень язвенного колита наблюдалась в 37,9 %, средняя — в 50,6 %, тяжелая — в 11,5 % случаев. Острое течение заболевания выявлено в 17,2 %, хроническое непрерывное — в 38 % и хроническое рецидивирующее — в 44,8 % случаев. Выраженная активность заболевания установлена только у 13,3 % пациентов. В основном преобладали минимальная и умеренная активность (соответственно 39,7 % и 47 %). Консервативное лечение осуществлялось в профильном отделении гастроэнтерологом при необходимости совместно с хирургом.

Хирургическое лечение выполнено у 68 пациентов, или 47,2 % всех обследованных больных. В этой группе мужчин было 36, женщин 32. Возраст больных колебался от 14 до 87 лет. В основном преобладали пациенты старше 40 лет.

В зависимости от течения язвенного колита в этой группе доминировала выраженная активность (65,9 %) и тяжелая степень атаки (58,8 %) заболевания на фоне острого течения (38,2 %) и тотального поражения толстого кишечника (72,1 %).

Показаниями к операции явились неэффективность консервативной терапии (гормональная резистентность, неэффективность биологической терапии) — 30,5 %, кишечные осложнения язвенного колита (токсическая дилатация, перфорация кишки, кишечное кровотечение, стеноз просвета толстой кишки) — 66,2 %, а также рак толстой кишки или высокий риск его возникновения — 3,3 %. Объем оперативного вмешательства определялся протяженностью воспалительного процесса и сводился к удалению пораженной толстой кишки (таблица 2.6).

Таблица 2.6 — Объем оперативного вмешательства при язвенном колите, абс.

Объем оперативного вмешательства	Всего	Возраст больных					
		до 40 лет		от 40 до 60 лет		старше 60 лет	
		муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
Субтотальная колэктомия	9	3	1	3	1	1	-
Колэктомия	12	3	2	2	2	1	2
Колпроктэктомия	21	3	4	8	2	1	3
Резекция толстой кишки	11	1	2	2	3	3	-
Гемиколэктомия	5	1	-	1	1	-	2
Реконструктивные операции, лапароскопии и лапаротомии	10	1	1	2	3	-	3
Итого	68	12	10	18	12	6	10

Завершение хирургического пособия с наложением первичного анастомоза выполнено у 8 (11,7 %) больных: после резекции ободочной кишки — 5 (7,3 %), колпроктэктомии — 2 (2,9 %), субтотальной колэктомии — 1 (1,4 %). У 41 (60,2 %) пациента операции завершались наложением илеостомы по Бруку: из них после субтотальной колэктомии — 7 (10,2 %), колэктомии — 13 (19,2 %), колпроктэктомии — 21 (30,8 %) больных. Реконструкция илеостомы по поводу ее стеноза была выполнена в 5,8 % случаев. У 3 больных послеоперационный период осложнился развитием перитонита вследствие перфорации тонкой кишки. Осложнение со стороны раны в виде нагноения имело место в 2,9 % случаев.

Летальные исходы у 19 больных (27,9 %) были связаны в основном с прогрессирующей исходной полиорганной недостаточностью (таблица 2.7).

Таблица 2.7 — Структура летальности при язвенном колите в зависимости от объема операций (абс., %)

Варианты операции	Летальность	
	абс.	%
Субтотальная колэктомия, n = 9	1	11,1
Колэктомия, n = 12	2	16,6
Колпроктэктомия, n = 21	6	28,6
Резекция толстой кишки, n = 11	3	27,3
Реконструктивные операции, лапороскопии и лапаротомии, n = 10	5	50
Гемиколэктомии, n = 5	2	40

Неблагоприятные исходы заболевания наблюдались у больных после субтотальной колэктомии — 1 (11,1 %), колэктомии — 2 (16,6 %), колпроктэктомии — 6 (28,6 %), резекции толстой кишки — 3 (27,3 %), гемиколэктомий — 2 (40 %) и реконструктивных операций, лапороскопии и лапаротомии — 5 (50 %). У большинства пациентов с летальным исходом преобладало острое течение заболевания и тотальное поражение толстой кишки у 13 (27,1 %) больных, с наличием тяжелой атаки заболевания у 12 (30,0 %) больных. В этих случаях уровень летальности достигал 50 %. При этом объем операции существенного влияния не оказывал.

Как показали проведенные исследования (таблица 2.8), в подавляющем большинстве смерть пациентов происходила у больных с острым течением заболевания (50 %). Данная тенденция прослеживается при выраженной эндоскопической активности (34,4 %). Что касается протяженности поражения воспалительных изменений и тяжести атаки, то отмечено преобладание левостороннего колита (38,5 %) и среднетяжелой и тяжелой тяжести атаки (27,3 % и 30 % соответственно).

Таблица 2.8 — Структура летальности при язвенном колите в зависимости от вариантов течения заболевания эндоскопической картины и протяженности воспалительного процесса (абс., %)

Варианты язвенного колита		Летальность	
		абс.	%
Варианты течения	хроническое рецидивирующее, n = 19	4	21,0
	хроническое непрерывное, n = 23	2	8,6
	острое, n = 26	13	50,0
Степень тяжести	легкая атака, n = 6	1	16,6
	среднетяжелая, n = 22	6	27,3
	тяжелая, n = 40	12	30,0
Эндоскопическая активности	минимальная, n = 10	1	10,0
	умеренная, n = 20	5	25,0
	выраженная, n = 38	13	34,4
Протяженность поражения	проктит, n = 7	1	14,2
	левосторонний колит, n = 13	5	38,5
	тотальный колит, n = 48	13	27,1

Полученные данные дают основания считать, что на положительный исход хирургического лечения активно влияет характер течения заболевания, тяжесть атаки, выраженность поражения по эндоскопической классификации и распространенность поражения, которое выявляется также при эндоскопическом исследовании. Это, по-видимому, необходимо учитывать при выборе объема оперативного лечения.

Уровень послеоперационной летальности определяется не только вариантом течения язвенного колита, но и объемом операции (таблица 2.9).

Таблица 2.9 — Уровень летальности при язвенном колите в зависимости от объема операции и течения заболевания, абс. (%)

Варианты язвенного колита		Субтотальная колэктомия (n = 9)	Колэктомия (n = 12)	Колпроктэктомия (n = 21)	Резекция толстой кишки (n = 11)	Реконструктивные операции, лапароскопии и лапаротомии (n = 10)	Гемиколэктомия (n = 5)
Варианты течения	хроническое рецидивирующее	-	1 (8,3)	-	1 (9,1)	2 (20)	-
	хроническое непрерывное	-	-	1 (4,7)	1 (9,1)	-	-
	острое	1 (11,1)	1 (8,3)	5 (23,8)	1 (9,1)	3 (30)	2 (40)
Эндоскопическая активность	минимальная	-	-	-	-	1 (10)	-
	умеренная	-	-	-	2 (18,2)	2 (20)	1 (20)
	выраженная	1 (11,1)	2 (16,6)	6 (28,6)	1 (9,1)	2 (20)	1 (20)
Степень тяжести	легкая атака	-	-	-	-	1 (10)	-
	среднетяжелая	-	1 (8,3)	1 (4,8)	1 (9,1)	2 (20)	1 (20)
	тяжелая атака	1 (11,1)	1 (8,3)	5 (23,8)	2 (18,2)	2 (20)	1 (20)
Протяженность поражения	проктит	-	-	-	1 (9,1)	-	-
	левосторонний	-	-	1 (4,8)	2 (18,2)	1 (10)	1 (20)
	тотальный	1 (11,1)	2 (16,6)	5 (23,8)	-	4 (40)	1 (20)

В частности, высокие цифры летальности преобладали при колпроктэктомии при выраженной эндоскопической активности и тяжелой атаке заболевания (28,6 % и 23,8 % соответственно). При остром течении заболевания максимальные показатели летальности наблюдались после колпроктэктомии и гемиколэктомии (соответственно 23,8 % и 40 %). Представленные данные, следует рассматривать как отправные при выборе объема операции и оптимальности периода ее проведения.

## 2.2 Методы исследования

Диагноз «Язвенный колит» ставился на основании комплексного клинического, инструментального, эндоскопического исследования, интраоперационных данных и данных гистологического исследования резецированных препаратов.

Клинические исследования начинались со сбора данных анамнеза жизни больного и анамнеза заболевания: жалобы при поступлении в стационар, сроки появления первых симптомов заболевания, характер течения болезни, проводившиеся ранее лечебные мероприятия и наличие сопутствующих заболеваний. Степень тяжести текущей атаки язвенного колита выставлялась согласно классификации Truelove — Witts и индекса активности язвенного колита (используется индекс Мейо с оценкой эндоскопической активности по Schoroder) [Ивашкин В.Т. с соавт., 2020; Шапина, М. В. 2022].

Таблица 2.10 — Тяжесть атаки язвенного колита согласно критериям Truelove — Witts

Критерии	Тяжесть атаки		
	легкая	среднетяжелая	тяжелая
Частота дефекации с кровью	< 4	≥4, если:	≥6, если:
Пульс, уд/мин	нормальные значения	≤90	< 90 или
Температура, °С		≤37,5	< 37,5
Гемоглобин, г/л		≥105	< 105
СОЭ, мм/ч		≤30	< 30
Контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки	нет	есть	есть

Согласно полученным данным, легкая степень атаки наблюдалась в 27,78 %, средняя — в 43,06 %, тяжелая — в 29,17 % случаев.

Функциональные методы исследования включали в себя пальпацию живота, перкуссию, аускультацию. Определялась локализация боли, степень вздутия живота, наличие симптомов раздражения брюшины.

### **2.2.1 Лабораторные исследования и показатели сердечно-сосудистой системы**

В клинический минимум при поступлении больных входили общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты), биохимический анализ крови (общей и С-реактивный белок, альбумины, электролиты, общий билирубин). Лабораторные методы исследования позволяют заподозрить патологический процесс в брюшной полости, выявить анемию, уточнить ее тяжесть и определить степень воспалительного процесса.

Показатели сердечно-сосудистой системы были изучены у 143 пациентов с язвенным колитом. Для оценки гемодинамики использовались следующие показатели: минутный объем сердца (МОС), секундный объем сердца (СОС), систолический объем (СО), периферическое сосудистое сопротивление (ПСС). Исследования проводились при поступлении больных в стационар. У здоровых людей в покое величина МОС составляет 3,5–5 л/мин, СО — 40–70 мл, СОС — 65–85 мл/с, ПСС — 900–2500 дин/с/см<sup>-5</sup>. Для расчета выбранных показателей использовались методики И. Б. Заболотских [Заболотских И.Б. и соавт., 1998] и Ю.Н. Шишмарева [Шишмарев Ю.Н. и соавт., 1989].

Группу сравнения составили 40 человек, не имеющих в анамнезе патологии пищеварительного тракта и сердечно-сосудистой системы. В группе сравнения показатели гемодинамики были следующие: СО —  $46,9 \pm 11,4$  мл, СОС —  $69,4 \pm 8,5$  мл/с, МОС —  $4127,1 \pm 625,3$  мл/мин, ПСС —  $2105,8 \pm 598,4$  дин/с/см<sup>-5</sup>.

### **2.2.2 Исследование состояния вегетативной нервной системы**

Состояние вегетативной нервной системы изучено у 124 больных с язвенным колитом, находившихся в хирургических и гастроэнтерологических отделениях, на основании анализа показателей вариационной пульсометрии (ВП) [Баевский Р.М., 2001]. Среди них 68 мужчин (54,8 %) и 56 женщин (45,2 %). Средний возраст составил 45,07 года. Группу контроля составили 40 человек без сопутствующей патологии. Хирургическое лечение выполнено у 51 больного (41,12 %), консервативное ле-

чение проведено у 73 больных (58,88 %). Колпроктэктомия выполнена у 16 (31,4 %), колэктомия у 9 (17,6 %), резекция кишки у 9 (17,6 %), субтотальная колэктомия у 7 (13,8 %) и прочие операции у 10 больных (19,6 %).

Метод вариационной пульсометрии проводится путем регистрации синусового сердечного ритма с последующим математическим анализом его структуры. Сущность метода состоит в изучении закона распределения кардиоинтервалов. Данные кардиоинтервалографии оценивались путем регистрации и статистического анализа 124 последовательных кардиоинтервалов, записанных во II отведении электрокардиограммы при скорости движения бумаги 50 мм/с [Баевский Р.М., 2001]. Регистрация проводилась в положении лежа на спине после десятиминутного отдыха. Для статистической характеристики динамического ряда кардиоинтервалов использованы следующие величины:

1. Математическое ожидание ( $M$ ) — среднее значение величины интервалов R-R или величина наиболее частого показателя R-R в 1 с, она же есть величина, обратная средней частоте пульса за 1 мин.
2. Мода ( $M_0$ ) — это наиболее часто встречающееся значение длительности интервалов R-R, выраженное в секундах (при достаточно стационарных процессах совпадает с  $M$ ).
3. Амплитуда моды ( $AM_0$ ) — число значений интервалов, равных  $M_0$ , в процентах к общему числу зарегистрированных кардиоциклов.
4. Вариационный размах ( $\Delta X$ ) — разница между максимальным и минимальным значением длительности зарегистрированных интервалов R-R в секундах.
5. Индекс напряжения (ИН) в условных единицах. Последний рассчитывался по формуле (1):

$$\text{ИН} = AM_0 / 2\Delta X \quad (1)$$

$M_0$  характеризует гуморальный канал регуляции ритма сердца,  $AM_0$  — активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, а  $\Delta X$  — парасимпатического. ИН — суммарный показатель, наиболее полно отражающий степень напряжения регуляторных механизмов организма, уровень централизации управления кровообращением.

По показателям ВП оценивали вегетативный гомеостаз, учитывая значения  $\Delta X$ ,  $AM_0$ , ИН [Баевский Р.М., 2001]. Алгоритм предусматривает классификацию по любым двум показателям.

1. Значения  $AM_0$  — от 50 до 30,  $\Delta X$  — от 0,15 до 0,3 с, ИН — от 50 до 200 указывают на эйтонический тонус ВНС (вегетативный гомеостаз сохранен).
2. Значения  $AM_0$  — 50 и более,  $\Delta X$  — 0,15 с и менее, ИН — 200 и более говорят о преобладании тонуса симпатической нервной системы (СНС), причем:
  - 2.1.  $AM_0$  — от 50 до 80,  $\Delta X$  — от 0,15 до 0,06 с, ИН — от 200 до 500 — умеренное преобладание СНС;
  - 2.2.  $AM_0$  — 80 и более,  $\Delta X$  — 0,06 с и менее, ИН — 500 и более — выраженное преобладание СНС.
3. Значения  $AM_0$  — 30 и менее,  $\Delta X$  — 0,3 с и более, ИН — 50 и менее указывают на преобладание тонуса парасимпатической нервной системы (ПСНС), причем:
  - 3.1.  $AM_0$  — от 30 до 15,  $\Delta X$  — от 0,3 с до 0,5 с, ИН — от 50 до 25 — умеренное преобладание ПСНС;
  - 3.2.  $AM_0$  — 15 и менее,  $\Delta X$  — 0,5 с и более, ИН — 25 и менее — выраженное преобладание ПСНС

### **2.2.3 Генетические маркеры язвенного колита**

Как было указано ранее, в литературе встречаются данные о связи мутаций в генах TNF(G308A)/IL-6(C174G)/VEGF-A(G634C) с возникновением язвенного колита [Alkim C. et al., 2009; Cromer W.E. et al., 2011; Zdravkovic N.D. et al., 2014; Alkim C. et al., 2015). Отмечены роль и взаимосвязь с язвенным колитом генов TNFA, IL6 [Сташкевич Д.С. и соавт., 2016; Barkhordari E. et al., 2010; Stankovic B. et al., 2015].

VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия) вовлекается в механизм развития язвенного колита, являясь мощным ангиогенным фактором, повышая проницаемость эндотелия, продуцируя хемокины с молекулами адгезии, связывающими лейкоциты и эндотелиальные клетки, также способствуя выработке провоспалительных

тельных цитокинов [Alkim C. et al., 2009; Cromer W.E. et al., 2011; Zdravkovic N. D. et al., 2014; Alkim C. et al., 2015].

В этой связи нами были проанализированы полиморфные варианты генов TNF/IL-6/VEGF-A (G308A; C174G; G634C соответственно) у 50 пациентов, ранее находившихся на лечении в гастроэнтерологическом и колопроктологическом отделениях. Контрольную группу составили 40 доноров без признаков патологии желудочно-кишечного тракта. Забор крови проводился после ознакомления с целью исследования и подписания ими добровольного информированного согласия. Статистический анализ полученных данных проводился согласно закону Харди — Вайнберга.

Исследования проводились на базе клинико-диагностической лаборатории НУЗ Дорожной клинической больницы на станции Ярославль ОАО «РЖД».

Исследуемым образцом являлась венозная кровь, которую после получения помещали в контейнер с антикоагулянтом ЭДТА. Биоматериал переносился в пробирку амплификатора для проведения ПЦР-анализа. Амплификатор обеспечивает циклический нагрев и охлаждение содержимого, активизируя процесс расхождения цепей ДНК. При доведении материала до нужной температуры добавлялись праймеры, которые прикрепляются к определенным нуклеотидам, выделяя заданный участок генома. После этого вносился фермент ДНК-полимеразы для активации процесса репликации. Таким образом выделялись полиморфизмы исследуемого гена.

В исследуемой группе было 50 больных: 28 мужчин (56 %) и 22 женщины (46 %), в группе контроля (условно здоровые доноры) — 21 мужчина (52,5 %) и 19 женщин (47,5 %). Возраст пациентов исследуемой группы варьировал от 18 до 79 лет.

Забор крови в исследуемой группе производился в разные сроки от выписки из стационара, от 1 года до 10 лет. Оперативное вмешательство перенесли 8 больных (16 %), среди которых 5 мужчин (62,5 %) и 3 женщины (37,5 %). Оперативное пособие заключалось в колпроктэктомии (50 %), колэктомии (37,5 %) и резекции толстой кишки (12,5 %). По протяженности патологического процесса преобладали больные с тотальным поражением — 42 (84 %), больные с левосторонним колитом (7 (14 %)) и проктитом (1 (2 %)) встречались реже. По течению заболевания

большую часть составляли пациенты с хроническим непрерывным течением (28 (56 %)), у меньшего числа больных было хроническое рецидивирующее (14 (28 %)) и острое течение (8 (16 %)). При распределении больных по возрасту отмечено, что преобладали пациенты с возрастом менее 30 лет (19 пациентов (38 %)). Пациентов от 30 до 50 лет и пациентов старше 50 лет было 30 % и 32 % соответственно. С учетом эндоскопической картины в большинстве случаев преобладала умеренная активность — 20 (40 %). Также примечательно, что выраженная активность выявлена у 16 (32 %), минимальная у 14 (28 %) пациентов.

#### **2.2.4 Инструментальные методы исследования**

128 больным с язвенным колитом (88,8 %) выполнялась диагностическая видеокOLONOSКОПИЯ, что является обязательной процедурой для установления диагноза. При выполнении диагностической колоноскопии были выявлены протяженность воспалительного процесса, степень диффузной эритемы и исчезновение нормального сосудистого рисунка, кровоточивость различной степени выраженности, зернистость слизистой оболочки, наличие петехиальных кровоизлияний, эрозий и язв (вплоть до их слияния) слизистой оболочки.

У 8 (6,25 %) больных выявлен стеноз толстой кишки различной локализации и протяженности. У 6 (4,7 %) больных выявлены новообразования толстой кишки (DALM), в том числе и колоректальный рак.

Рентгенологическое исследование органов брюшной полости выполнялось больным с подозрением на острую кишечную непроходимость или перфорацию полого органа.

На обзорных снимках при наличии клиники перфорации полого органа выявлен свободный газ в брюшной полости под куполами диафрагмы у 2 больных (1,3 %). У всех больных по возможности выполнено ультразвуковое исследование брюшной полости.

УЗ-исследование органов брюшной полости показало утолщение стенок толстой кишки, свободную жидкость в брюшной полости, расширение петель тонкой и толстой кишки. Ультразвуковое исследование помогает в дифференци-

альной диагностике между язвенным колитом и другой экстренной хирургической патологией.

Согласно полученным данным, утолщение стенки кишечника при язвенном колите составляет  $7,833 \pm 2,194$  мм.

### **2.2.5 Интраоперационные данные**

Оперированным пациентам диагноз «Язвенный колит» ставился на основании данных, установленных в ходе оперативного лечения. При ревизии органов брюшной полости были обнаружены специфические особенности. Макроскопические изменения включали в себя протяженность воспалительного процесса на фоне гиперемии, инфильтрации и утолщения стенок кишки. В отдельных случаях это сопровождалось развитием фиброза с образованием стриктур. Эластичность стенки была значительно сужена. В отдельных случаях определяется перфорация и объемные образования кишки. Выявленные изменения являлись окончательными критериями для выбора объема хирургического пособия.

### **2.2.6 Гистологическое исследование и определение гидроксипролина в плазме крови**

После оперативного лечения ( $n = 24$ ) препараты были направлены на гистологическое исследование. Патолого-морфологическое исследование проводилось на базе кафедры патологической анатомии Ярославского государственного медицинского университета. Осуществлялось окрашивание срезов гематоксилин-эозином.

Выявленные гистологические признаки во всех случаях соответствовали картине язвенного колита и сводились к выявлению нарушения архитектоники крипт, диффузного воспалительного инфильтрата, захватывающего всю толщину слизистой оболочки, с характерным базальным плазмцитозом, крипт-абсцессами и снижением количества бокаловидных клеток.

С целью оценки метаболизма соединительной ткани определялась концентрация свободного гидроксипролина в плазме крови (выполняли по методике

П.Н. Шараева (1981) у 21-го больного с язвенным колитом). Необходимость выполнения данного исследования была продиктована тем, что при гистологическом исследовании удаленной во время операции толстой кишки выявлена в различной степени дисплазия эпителиальной ткани. По существующим представлениям концентрация свободного гидроксипролина является маркером дисплазии соединительной ткани и косвенно может указать на степень ее вовлеченности в воспалительный процесс [Кадурина Т.И., 2000; Соколов С.В., 2016]. Группу контроля составили 10 человек без признаков дисплазии соединительной ткани.

### **2.2.7 Оценка качества жизни больных**

Оценка качества жизни (КЖ) проведена у 80 больных с ЯК в возрасте от 21 до 81 года. Среди обследованных женщин было 38, мужчин — 42. Диагноз ставился на основании клинических проявлений, ультразвуковой диагностики, колоноскопии, интраоперационной оценки и данных гистологического исследования удаленной толстой кишки. Оперативное лечение выполнено у 10 пациентов (12,5 %). Объем оперативного вмешательства определялся протяженностью воспалительного процесса и сводился к субтотальной колэктомии (7 больных), колпроктэктомии (2 больных) и гемиколэктомии (1 больной). Острое течение заболевания наблюдалось в 11,2 % случаев, хроническое непрерывное — в 58,7 %, хроническое рецидивирующее — в 31,1 % случаев. Легкая степень колита имела место у 14 больных (17,5 %), средняя — у 40 (50 %) и тяжелая — у 26 больных (32,5 %). КЖ изучено при проведении консервативной терапии через 3–7 лет с момента развития заболевания, в группе больных с хирургическим лечением — через 3-5 лет после выполнения операции. Значения качественных показателей определяли посредством опросника оценки статуса здоровья SF-36 (The MOS 36-Item Short-Form Health Survey) [Ware J.E., 1994]. SF-36 относится к неспецифическим опросникам для оценки КЖ, он широко распространен в США и странах Европы при проведении исследований КЖ [Ware J.E., 1993]. Опросник SF-36 был нормирован для общей популяции США и репрезентативных выборок в Австралии, Франции, Италии. В США и странах Европы были проведены исследования

отдельных популяций и получены результаты по нормам для здорового населения и для групп больных с различными хроническими заболеваниями (с выделением групп по полу и возрасту) [Ware J.E., 1994]. Перевод на русский язык и апробация методики были проведены Институтом клинико-фармакологических исследований (Санкт-Петербург). 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируются между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Все шкалы формируют два компонента здоровья: физический и психический. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни.

Количественно оцениваются следующие показатели:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning — PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.
2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP), — влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.
3. Интенсивность боли (Bodily pain — BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

4. Общее состояние здоровья (General Health — GH) — оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.
5. Жизненная активность (Vitality — VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.
6. Социальное функционирование (Social Functioning — SF), определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.
7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE), предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.
8. Психическое здоровье (Mental Health — MH) характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья», как показано в таблице 2.11.

Таблица 2.11 — Шкалы, формирующие два компонента здоровья

Физический компонент здоровья	Психический компонент здоровья
Физическое функционирование	Психическое здоровье
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
Интенсивность боли	Социальное функционирование
Общее состояние здоровья	Жизненная активность

Обработку полученных результатов проводили в соответствии с инструкцией, подготовленной компанией «Эвиденс-Клинико-фармакологические исследования». Для этого «сырые баллы» пересчитывали по формулам, соответственно, для каждой из 8 шкал:

- $PF - Z = (PF - 84,52404) / 22,89490$
- $RP - Z = (RP - 81,19907) / 33,797290$
- $BP - Z = (BP - 75,49196) / 23,558790$
- $GH - Z = (GH - 72,21316) / 20,16964$
- $VT - Z = (VT - 61,05453) / 20,86942$
- $SF - Z = (SF - 83,59753) / 22,37642$
- $RE - Z = (RE - 81,29467) / 33,02717$
- $MH - Z = (MH - 74,84212) / 18,01189$

Значение показателя «Физический компонент здоровья» высчитывалось по формуле:

$$PH_{sum} = (PF - Z \times 0,42402) + (RP - Z \times 0,35119) + (BP - Z \times 0,31754) + [SF - Z \times (-0,00753)] + [MH - Z \times (-0,22069)] + [RE - Z \times (-0,19206)] + (VT - Z \times 0,02877) + (GH - Z \times 0,24954)$$

$$PH = (PH_{sum} \times 10) + 50$$

Для вычисления показателя «Психический компонент здоровья» использовалась формула:

$$MH_{sum} = [PF - Z \times (-0,22999)] + [RP - Z \times (-0,12329)] + [BP - Z \times (-0,09731)] + (SF \times 0,26876) + (MH - Z \times 0,48581) + (RE - Z \times 0,43407) + (VT - Z \times 0,23534) + [GH - Z \times (-0,01571)]$$

$$PH = (MH_{sum} \times 10) + 50$$

### 2.2.8 Статистический анализ данных

Обработка данных проводилась с помощью программ «Microsoft Excel 2016», «STATISTICA 8.0», «Биостатистика», «MedCalc» v.18.2. Характер распределения результатов оценивался критериями Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса. В случае если распределение было нормальным, результаты представлялись в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее,  $m$  — стандартная ошибка среднего, для анализа использовались параметрические критерии. Из параметрических методов использовались  $t$ -критерий Стьюдента, метод дисперсионного анализа для зависимых и независимых выборок. Из методов непараметрической статистики использовался парный критерий Манн — Уитни, для сравнения более двух независимых выборок использовался тест Крускала — Уоллиса. При оценке нечисловых значений использовался критерий Фишера и критерий  $\chi^2$ . Анализ корреляционных взаимоотношений между исследуемыми показателями осуществлялся с помощью критериев Пирсона с поправкой Йейтса. Достоверным считалось различие при  $p < 0,05$ . Для оценки прогностического влияния факторов риска, а также их возможной комбинации были использованы Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysis и логистический регрессионный анализ [Obuchowski N. A., 2018].

### Заключение по главе 2

Основу работы составили клинические наблюдения и специально проведенные исследования у 144 пациентов с язвенным колитом. Среди обследованных было 77 мужчин, 67 женщин. Возраст больных варьировал от 14 до 87 лет. В возрастном аспекте преобладали больные от 31 до 50 лет (44,4 %). Продолжительность заболевания до 5 лет наблюдалось в 61,81 % случаев. По клиническому течению преобладала средняя степень тяжести (43,06 %). Выраженная и умеренная степень активности язвенного колита имели место у 68,55 % больных, а хроническое непрерывное и рецидивирующее течение — в 98 случаях. Легкая степень заболевания наблюдалась только у 27,78 % больных. Оперативное лечение выполнено у 68 больных. Объем хирургического пособия определялся протяженностью воспалительного процесса и степенью тяжести заболевания. По типам операций преобладали колэктомия, субто-

тальная колэктомия и колпроктэктомия (61,7 %). Послеоперационная летальность составила 27,9 %. Структура послеоперационной летальности определялась течением заболевания и объемом выполненной операции. Самый высокий уровень летальности отмечен при остром течении (50 %), выраженной активности (34,4 %) и тяжелой атаке заболевания (30 %). При остальных вариантах течения язвенного колита летальность уменьшается на 17,2–77 %. По-видимому, в этом направлении следует проводить упреждающую терапию, направленную на выполнение оперативного вмешательства в более оптимальные сроки.

Интенсивность и продолжительность консервативного лечения определялись с учетом вариантов клинического течения заболевания и клинических рекомендаций.

Диагноз «Язвенный колит» ставился на основании комплексной оценки клинических проявлений, инструментальных исследований и данных интраоперационной ревизии протяженности патологического процесса. Нарушение гомеостаза оценивалась по оценке гемодинамики, показателям периферической крови, содержанию гидроксипролина в периферической крови и морфологическим исследованиям. Была изучена частота полиморфизма генов TNF (G308A)/IL-6 (C174G)/VEGF-A (G634C) у 50 пациентов. Результаты консервативного и оперативного лечения в отдаленном периоде оценивались по показателям качества жизни пациентов.

## ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

### 3.1 Клинические проявления

Спектр клинических проявлений при язвенном колите весьма разнообразен.

В общей группе больных (таблица 3.1) ведущим клиническим симптомом является диарея, которая выявлена в 81 % случаев всех больных. Следующим по частоте признаком является кровь в стуле, которая появляется на фоне диареи более чем в 69 % случаев. Кратность диареи в течение суток может достигать 8–10 раз.

Таблица 3.1 — Частота клинических проявлений при язвенном колите, %

Симптомы	Общие данные n = 144	Лечение		Пол	
		оперативное n = 68	консервативное n = 76	мужчины n = 77	женщины n = 67
Боль в животе	84 (58,05)	40 (58,5)	44 (57,6)	40 (51,9)	44 (64,2)
Тошнота, рвота	14 (9,95)	10 (15,2)	4 (4,7)	5 (6,5)	9 (13,4)
Лихорадка	34 (23,65)	24 (35,6)	10 (11,7)	18 (23,4)	16 (23,9)
Диарея	117 (81)	59 (85,9)	58 (76,1)	65 (84,4)	52 (77,6)
Кровь в стуле	101 (69,85)	60 (88)	41 (51,7)	57 (74)	44 (65,7)
Слабость, недомогание	83 (57,55)	46 (66,9)	37 (48,2)	45 (58,4)	38 (56,7)
Снижение веса	21 (14,8)	10 (14,3)	11 (15,3)	9 (11,7)	12 (17,9)

Появление устойчивой диареи на фоне мелены в значительной степени можно квалифицировать как раннее проявление язвенного колита со всеми вытекающими последствиями.

На этом фоне у 57 % больных развиваются слабость, недомогание, а в 58 % случаев появляются боли в животе. Следует отметить, что частота лихорадки относительно невелика (23,6 %), так же как частота тошноты и рвоты (9,9 %). Весьма важным клиническим симптомом является снижение веса (14,8 %), по-видимому, как результат длительно существующей дисфункции кишечника.

В этот период заболевания активность язвенного процесса очевидна, а комплекс лечебных мероприятий крайне востребован.

В группе больных, которым в дальнейшем потребовалось оперативное лечение, частота диареи увеличилась на 11 %, мелены на 17 %, лихорадки на 304 %, тошноты и рвоты более чем в 3 раза. В то же время частота болевого синдрома и снижения массы тела существенных изменений не претерпели. В зависимости от половой принадлежности следует отметить, что у женщин возрастает частота болевого синдрома (на 23 %) и диспептических нарушений (в 2 раза) при снижении частоты диареи (на 9 %). Отмеченные изменения, по-видимому, следует учитывать при ранней диагностике данного заболевания.

В зависимости от тяжести атаки язвенного колита появляется отчетливая закономерность к повышению частоты симптомов при прогрессировании воспалительного процесса (таблица 3.2).

В частности, частота болевого синдрома при тяжелой атаке язвенного колита по сравнению со среднетяжелой возрастает на 6,1 %, тошноты и рвоты в 3 раза, лихорадки в 3,2 раза, диареи на 11,5 %, мелены на 25,6 %, слабости и недомогания в 1,5 раза и снижение массы тела на 49 %.

В зависимости от гендерной составляющей проявляется отчетливая тенденция к увеличению частоты симптомов у женского пола, особенно со стороны болевого синдрома, лихорадки, диареи и мелены (на 8–21 %). Частота клинических проявлений при атаке умеренной степени тяжести по сравнению с атакой легкой степени тяжести устойчиво возрастает по всем симптомам. Это особенно заметно для мелены (увеличение более чем в 2,5 раза).

Таблица 3.2 — Частота клинических проявлений при язвенном колите в зависимости от тяжести атаки, %

Симптомы	Тяжесть атаки								
	легкая n = 40			среднетяжелая n = 65			тяжелая n = 39		
	общ. n = 40	муж. n = 23	жен. n = 17	общ. n = 65	муж. n = 31	жен. n = 34	общ. n = 39	муж. n = 27	жен. n = 12
Боль в животе	25 (62,15)	11 (47,8)	14 (76,5)	44 (67,7)	21 (67,7)	23 (67,7)	29 (75)	18 (66,6)	11 (83,3)
Тошнота, рвота	2 (5,9)	0	2 (11,8)	6 (8,8)	0	6 (17,6)	11 (26,8)	9 (37)	2 (16,6)
Лихорадка	6 (13,9)	2 (4,3)	4 (23,5)	11 (16,8)	5 (16,1)	6 (17,6)	20 (53,6)	11 (40,7)	9 (66,6)
Диарея	27 (68,6)	14 (60,8)	13 (76,4)	54 (83)	25 (80,6)	29 (85,3)	37 (96)	25 (92,6)	12 (100,0)
Кровь в стуле	10 (25,2)	5 (21,7)	5 (29,4)	46 (70,6)	23 (74,2)	23 (67,6)	34 (88,3)	23 (85,2)	11 (91,6)
Слабость, недомогание	13 (33,5)	6 (26,1)	7 (41,2)	36 (55,1)	19 (61,3)	17 (50,0)	32 (83)	21 (74,1)	11 (91,6)
Снижение веса	3 (7,4)	2 (8,7)	1 (5,9)	10 (15,4)	5 (16,1)	5 (14,7)	9 (23,1)	8 (29,6)	1 (16,6)

Аналогичная тенденция прослеживается при повышении эндоскопической активности заболевания (таблица 3.3). Наиболее значительно это проявляется со стороны лихорадки, снижения массы тела и диспептических нарушений. Степень увеличения этих показателей при выраженной активности по сравнению с умеренной возрастают соответственно в 5,7 раза, 2,7 раза и 7,5 раза. В то же время частота остальных симптомов изменяется незначительно. Существенных различий в симптоматике у мужчин и женщин также не прослеживается.

Таблица 3.3 — Частота клинических проявлений в зависимости от эндоскопической активности, %

Симптомы	Эндоскопическая активность								
	минимальная n = 39			умеренная n = 47			выраженная n = 38		
	общ. n = 39	муж. n = 20	жен. n = 19	общ. n = 47	муж. n = 24	жен. n = 23	общ. n = 38	муж. n = 24	жен. n = 14
Боль в животе	23 (59,2)	10 (50,0)	13 (68,4)	32 (68,1)	16 (66,6)	16 (69,6)	22 (59,2)	13 (54,2)	9 (64,3)
Тошнота, рвота	3 (7,9)	0	3 (15,8)	3 (6,4)	1 (4,2)	2 (8,7)	6 (16,1)	5 (25)	1 (7,1)
Лихорадка	5 (13,1)	1 (5,0)	4 (21,1)	4 (8,5)	2 (8,3)	2 (8,7)	17 (49,0)	10 (41,7)	7 (57,1)
Диарея	31 (79,5)	14 (70,0)	17 (89,5)	42 (89,2)	24 (100,0)	18 (78,2)	35 (92,3)	22 (91,7)	13 (92,8)
Кровь в стуле	20 (51,3)	10 (50,0)	10 (52,6)	31 (65,7)	18 (75,0)	13 (56,5)	29 (75,2)	19 (79,1)	10 (71,4)
Слабость, недомогание	17 (43,5)	8 (40,0)	9 (47,4)	25 (53,0)	16 (66,7)	9 (39,1)	30 (79,8)	16 (66,7)	14 (92,9)
Снижение веса	7 (17,9)	4 (20,0)	3 (15,8)	6 (12,6)	4 (16,6)	2 (8,7)	13 (34,5)	8 (33,3)	5 (35,7)

Определенную клиническую значимость частота симптомов при язвенном колите приобретает в зависимости от протяженности воспалительного процесса и его локализации в толстой кишке (таблица 3.4).

При поражении только прямой кишки во всех случаях имеет место диарея, а мелена проявляется у половины больных. При вовлечении в процесс левого фланга толстой кишки частота диареи снижается до 83 %. Однако мелена развивается более чем у 75 % больных, а болевой синдром в 72,5 % случаев.

При тотальном поражении толстой кишки значимых изменений в частоте симптомов не прослеживается, однако следует отметить появление частоты лихорадки до 27,8 % и диспептических нарушений до 13 %.

Таблица 3.4 — Частота клинических проявлений при язвенном колите в зависимости от протяженности поражения кишечника, %

Симптомы	Протяженность поражения кишечника								
	проктит			левосторонний колит			тотальный колит		
	общ. n = 10	муж. n = 4	жен. n = 6	общ. n = 31	муж. n = 17	жен. n = 14	общ. n = 103	муж. n = 55	жен. n = 48
Боль в животе	3 (36)	2 (50)	1 (22)	23 (72,85)	12 (72,3)	11 (73,4)	70 (67,8)	32 (56,1)	38 (79,5)
Тошнота, рвота	–	–	–	2 (6,65)	–	2 (13,3)	14 (13,1)	8 (14)	6 (12,2)
Лихорадка	–	–	–	4 (11,7)	3 (16,7)	1 (6,7)	27 (27,75)	13 (22,8)	14 (32,7)
Диарея	10 (100,0)	4 (100,0)	6 (100,0)	21 (68,3)	14 (83,3)	7 (53,3)	79 (76,35)	42 (77,2)	37 (75,5)
Кровь в стуле	6 (60)	–	6 (100,0)	23 (75,55)	13 (77,8)	10 (73,3)	52 (50,75)	29 (52,6)	23 (48,9)
Слабость, недомогание	–	–	–	13 (42,2)	8 (44,4)	5 (40)	62 (60)	36 (64,9)	26 (55,1)
Снижение веса	2 (16,5)	–	2 (33)	7 (21,7)	3 (16,7)	4 (26,7)	15 (14,85)	10 (17,5)	5 (12,2)

Полученные данные свидетельствуют, что выраженность клинических проявлений более значительна при левостороннем поражении толстой кишки. Что касается частоты симптоматики в зависимости от половой принадлежности, то здесь обращает на себя внимание повышение частоты диареи у мужчин при левостороннем колите более чем на 56 %.

Таким образом, частота клинических проявлений при язвенном колите определяется активностью и тяжестью заболевания, а также протяженностью и локализацией воспалительного процесса в толстой кишке. Каких-либо значимых различий клинических проявлений у женщин и мужчин не отмечено.

### 3.2 Показатели периферической крови

Показатели периферической крови при язвенном колите также претерпевают определенные изменения.

Прежде всего, это касается белого и красного ростка и общего белка крови. В общей группе больных лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) увеличился до  $2,33 \pm 0,052$  усл. ед. на фоне снижения уровня гемоглобина до  $116,8 \pm 2,26$  Г/л. В то же время со стороны показателей общего белка и уровня электролитов значимых изменений не установлено (таблица 3.5).

Таблица 3.5 — Показатели периферической крови при язвенном колите в зависимости от эндоскопической активности

Показатели	Общая группа	Эндоскопическая активность		
		минимальная	умеренная	выраженная
ЛИИ, усл. ед.	$2,335 \pm 0,0526$	$2,117 \pm 0,0257$	$2,271 \pm 0,0553$	$2,610 \pm 0,088^*$
Hb, г/л	$116,828 \pm 2,257$	$129,462 \pm 3,071$	$117,487 \pm 3,814$	$103,711 \pm 3,649^*$
Общий белок, г/л	$65,905 \pm 1,354$	$73,034 \pm 1,373^*$	$66,095 \pm 2,164$	$58,300 \pm 2,679^*$
K <sup>+</sup> , ммоль/л	$3,901 \pm 0,085$	$4,107 \pm 0,115$	$4,279 \pm 0,124$	$3,392 \pm 0,132$
Cl <sup>-</sup> , ммоль/л	$99,469 \pm 3,331$	$90,000 \pm 0,000$	$96,678 \pm 8,380$	$102,011 \pm 1,423$
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	$139,939 \pm 0,515$	$141,868 \pm 0,620$	$141,742 \pm 0,630$	$136,660 \pm 0,935$
Примечание. * — достоверность к умеренной степени активности ( $p < 0,05$ ).				

Повышение активности заболевания в основном сопровождается увеличением ЛИИ с закономерным снижением содержания гемоглобина и общего белка в плазме крови. При этом статистически достоверными ( $p < 0,05$ ) были увеличение ЛИИ (на 18,2 %), снижение гемоглобина (на 13,6 %) и общего белка (на 13,8 %) при выраженной эндоскопической активности язвенного колита по сравнению с умеренной активностью.

Полученные данные дают основания считать, что с прогрессированием активности заболевания интенсивная терапия должна включать в себя комплекс лечебных мероприятий, направленных на коррекцию витальных функций организма.

Примерно такие же изменения периферической крови прослеживаются при язвенном колите с прогрессированием тяжести его атаки (таблица 3.6).

Таблица 3.6 — Показатели периферической крови при язвенном колите в зависимости от тяжести атаки

Показатели	Тяжесть атаки		
	легкая	среднетяжелая	тяжелая
ЛИИ, усл. ед.	1,988 ± 0,1076	2,125 ± 0,161	3,010 ± 0,264*
Нб, г/л	132,149 ± 3,262	117,816 ± 2,544	97,256 ± 3,371*
Общий белок, г/л	72,881 ± 1,037	67,338 ± 1,788	54,242 ± 2,475*
K <sup>+</sup> , ммоль/л	4,116 ± 0,132	4,145 ± 0,108	3,535 ± 0,136*
Cl <sup>-</sup> , ммоль/л	99,000 ± 7,176	96,508 ± 7,604	101,038 ± 1,649
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	141,633 ± 0,460	141,193 ± 0,467	136,682 ± 0,877*

Примечание. \* — достоверность к легкой степени тяжести ( $p < 0,05$ ).

По мере ухудшения состояния больных ЛИИ при тяжелой степени тяжести атаки по сравнению с легкой возрастает более чем на 51 % ( $p < 0,05$ ), а гемо-глобин и общий белок снижается соответственно на 26,5 % ( $p < 0,05$ ) и 26,1 % ( $p < 0,05$ ). Однако со стороны электролитного баланса существенных изменений не прослеживается. Концентрация ионов K, Na, Cl в пределах допустимых значений. Из полученных данных можно заключить, что при тяжелой степени язвенного колита при наличии показаний к оперативному вмешательству необходима предоперационная подготовка, включающая в себя коррекцию анемии и гипопроотеинемии.

Изменения показателей периферической крови в зависимости от течения заболевания в основном дублируют ранее выявленные нарушения (таблица 3.7). Однако существенной разницы между ними при остром и хроническом течении не прослеживаются ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.7 — Показатели периферической крови при язвенном колите в зависимости от характера течения процесса

Показатели	Характер течения процесса		
	острое	хроническое непрерывное	хроническое рецидивирующее
ЛИИ, усл. ед.	2,680 ± 0,323	2,205 ± 0,166	2,280 ± 0,205
Нв, г/л	106,895 ± 3,720*	115,833 ± 3,520	123,400 ± 2,996*
Общий белок, г/л	59,612 ± 1,948*	69,972 ± 1,988	60,388 ± 1,321*
K <sup>+</sup> , ммоль/л	3,804 ± 0,180	3,981 ± 0,106	3,967 ± 0,129
Cl <sup>-</sup> , ммоль/л	93,824 ± 8,147	102,000 ± 1,774	102,022 ± 2,498
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	138,152 ± 0,443*	140,531 ± 0,674	139,938 ± 0,948
Примечание. * — достоверность к хроническому непрерывному течению (p < 0,05).			

Определенный интерес, безусловно, представляют изменения периферической крови в зависимости от локализации и протяженности воспаления толстой кишки (таблица 3.8).

Таблица 3.8 — Показатели периферической крови при язвенном колите в зависимости от протяженности воспалительного процесса

Показатели	Протяженность воспалительного процесса		
	проктит	левосторонний колит	тотальный колит
ЛИИ, усл. ед.	1,898 ± 0,369	2,034 ± 0,227	2,468 ± 0,154*
Нв, г/л	129,400 ± 9,156	120,494 ± 4,0756	114,135 ± 2,403
Общий белок, г/л	66,925 ± 2,023	64,450 ± 2,481	65,402 ± 1,556
K <sup>+</sup> , ммоль/л	3,877 ± 0,504	4,204 ± 0,119	3,833 ± 0,097
Cl <sup>-</sup> , ммоль/л	104,000 ± 0,000	101,210 ± 2,476	98,290 ± 5,061
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	140,367 ± 2,123	140,041 ± 0,946	139,489 ± 0,651
Примечание. * — достоверность к группе больных с левосторонним колитом (p < 0,05).			

Согласно полученным данным, наиболее отчетливые признаки интоксикации развиваются при тотальном поражении толстой кишки. В этих случаях ЛИИ превышает аналогичные показатели у больных с проктитом и левостороннем колитом соответственно на 30 % ( $p < 0,05$ ) и 21 % ( $p < 0,05$ ) на фоне появления тенденции к прогрессированию анемии и относительной стабилизации со стороны концентрации электролитов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что при язвенном колите появляются отчетливые предпосылки к нарастанию интоксикации на фоне прогрессирования анемии. Структура интоксикации, по-видимому, связана с накоплением токсических соединений промежуточного метаболизма.

### **3.3 Особенности морфологических изменений**

Во всех случаях интраоперационный препарат подвергался морфологическому исследованию. Как правило, это была толстая кишка, а в ряде случаев начальный отдел прямой кишки. Кроме язвенно-деструктивных и воспалительных изменений в слизистой оболочке толстой кишки нередко обнаруживались диспластические изменения эпителия желез. Данный предраковый процесс является предшественником колоректального рака и характеризуется нарушением пролиферации и дифференцировки железистого эпителия. При легкой дисплазии (рисунок 1) отмечается, что железы располагаются в собственной пластинке скученно. Форма желез округлая, просветы хорошо определяются. Железистые клетки располагаются в один ряд или многорядно. Кроме того, отмечаются различная форма и размеры клеток с гиперхроматозом ядер и фигурами митозов, нередко патологическими. Секреция выражено слабо.

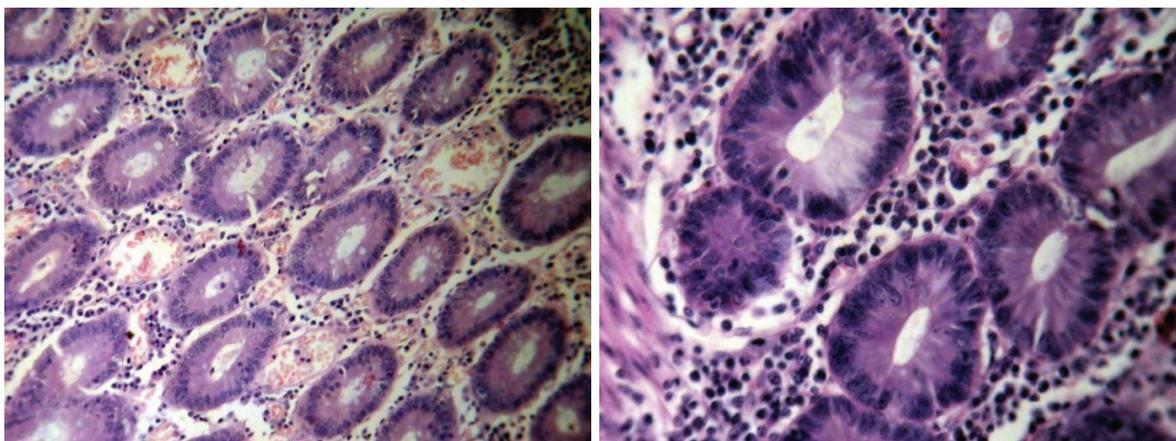


Рисунок 1 — Легкая дисплазия эпителия желез, имеющих вид трубочек, с незначительной атипией при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 200

При умеренной дисплазии (рисунок 2), расположение желез в собственной пластинке характеризуется многорядностью и более выраженными признаками клеточного и ядерного атипизма. Атипизм проявляется в различной форме и величине клеток, гиперхроматозе ядер с большим количеством патологических митозов и значительном увеличении ядерно-цитоплазматического соотношения в пользу ядра. При этом базальная мембрана сохранена, а секреция полностью утрачена.

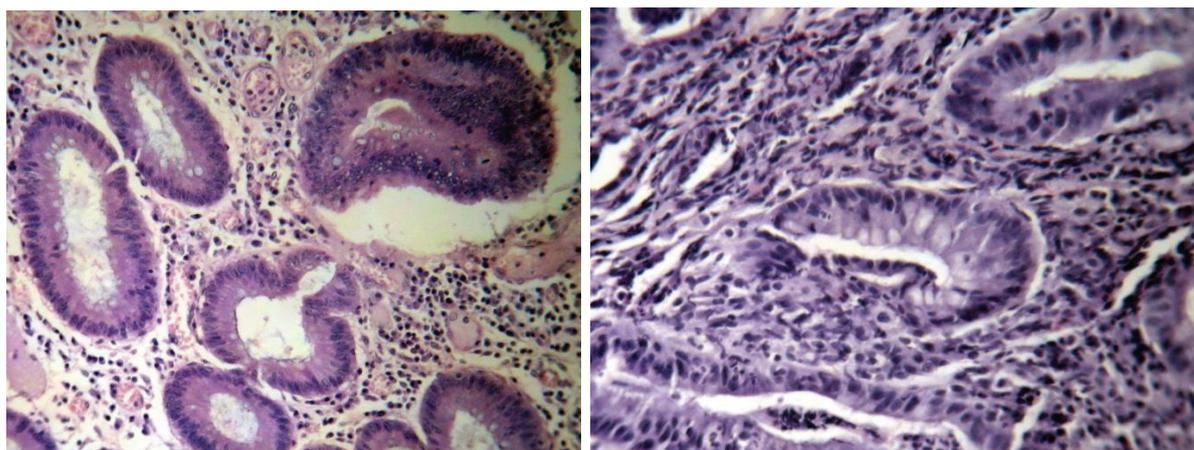


Рисунок 2 — Умеренная дисплазия эпителия желез с неправильной формой и выраженной атипией при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 100

При тяжелой дисплазии (рисунок 3) расположение желез становится еще более компактным, по типу «спина к спине». Форма желез неправильная, причудливая, нередко железы уже не имеют вида железистых трубочек, как при легкой и умеренной дисплазии, а принимают вид солидных, трабекулярных и криброзных (решетоподобных) структур. Железистые клетки располагаются на базальной мембране в несколько рядов или слоев. Отмечается резко выраженный клеточный и ядерный атипизм с образованием нередко уродливых ядер и клеточных форм с большим количеством патологических митозов. В то же время базальная мембрана по-прежнему сохранена.

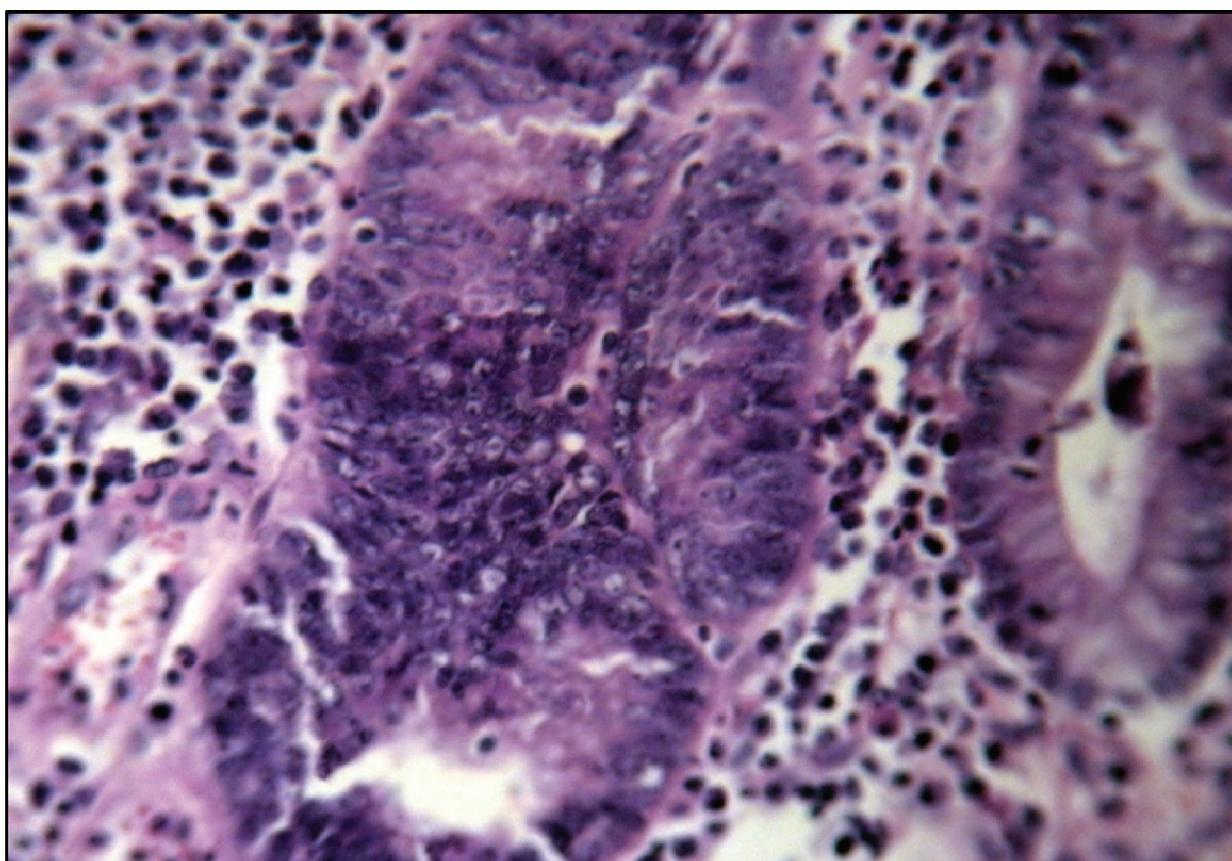


Рисунок 3 — Тяжелая дисплазия эпителия железы солидного вида с резко выраженной атипией при неспецифическом язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 200

### 3.4 Показатели гемодинамики

Гемодинамические изменения при язвенном колите весьма существенны. В общей группе больных секундный объем сердца (СОС) увеличился на 57 % ( $p < 0,05$ ), минутный объем сердца (МОС) на 59 % ( $p < 0,05$ ), а периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) уменьшилось более чем в 3,6 раза ( $p < 0,05$ ) (таблица 3.9).

Таблица 3.9 — Показатели гемодинамики у пациентов с язвенным колитом

Группа больных		Показатели гемодинамики			
		СО, мл	СОС, мл	МОС, мл	ПСС, дин/с/см <sup>-5</sup>
Общие данные, n = 143		82,09 ± 1,03*	110,1 ± 1,75*	6603,5 ± 104,96*	568,9 ± 12,27*
Группа контроля, n = 52		46,9 ± 11,4	69,4 ± 8,5	4127,1 ± 625,3	2105,8 ± 598,4
Лечение	оперативное, n = 68	80,6 ± 1,82*	112,3 ± 3,33*	6740,3 ± 199,72*	561,5 ± 21,07
	консервативное, n = 75	83,1 ± 1,21*	108,6 ± 1,90*	6512,8 ± 113,77	573,9 ± 14,96*
Пол	мужчины, n = 77	82,5 ± 1,33*	111,3 ± 2,23*	6677,4 ± 133,78*	560,5 ± 17,07
	женщины, n = 66	81,6 ± 1,61*	108,6 ± 2,41*	6517,2 ± 144,50	578,7 ± 18,43
Возраст	до 45 лет, n = 68	89,3 ± 1,02*	118,7 ± 2,34*	7122,2 ± 140,22*	501,3 ± 14,05*
	старше 45 лет, n = 75	75,5 ± 1,34*	102,2 ± 2,23*	6133,1 ± 133,72	630,2 ± 16,80
Примечание.* — достоверность к группе контроля ( $p < 0,05$ ).					

По-видимому, выявленные нарушения следует рассматривать как компенсаторную реакцию в ответ на прогрессирование дисфункции кишечника на фоне нарастания интоксикации организма. Следует подчеркнуть, что выявленные нарушения стабильны и не зависят от пола и возраста больных.

Тяжесть атаки язвенного колита существенного влияния на гемодинамику не оказывает. Выявленная закономерность сохраняется и по отношению к кон-

тролю, находящемся на том же уровне (таблица 3.10). Однако следует отметить, что появляется устойчивая тенденция к повышению значений минутного объема сердца с усилением тяжести атаки. В частности, при тяжелой атаке по сравнению с легкой данный показатель возрастет более чем на 10,5 % ( $p < 0,05$ ) на фоне снижения периферического сопротивления сосудов на 18 % ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.10 — Показатели гемодинамики при язвенном колите в зависимости от степени тяжести и эндоскопической активности язвенного колита

Варианты язвенного колита		Показатели гемодинамики			
		СО, мл	СОС, мл	МОС, мл	ПСС, дин/с/см <sup>-5</sup>
Тяжесть атаки	легкая, n = 40	82,7 ± 2,12*	106,2 ± 2,84*	6372,8 ± 170,54*	592,7 ± 25,40*
	среднетяжелая, n = 65	82,1 ± 1,42*	108,0 ± 2,36*	6481,9 ± 141,47*	594,5 ± 17,57*
	тяжелая, n = 38	81,5 ± 2,08*	117,6 ± 4,08*	7054,2 ± 244,82*	500,1 ± 19,28*
Эндоскопическая активность	минимальная, n = 39	83,4 ± 1,78*	106,9 ± 2,33*	6413,3 ± 139,88*	579,9 ± 19,40*
	умеренная, n = 47	80,5 ± 1,61*	104,2 ± 2,36*	6250,9 ± 141,62*	603,6 ± 22,72*
	выраженная, n = 37	82,0 ± 2,14*	116,1 ± 4,45*	6966,0 ± 266,88*	518,0 ± 22,12*
Примечание. * — достоверность к группе контроля ( $p < 0,05$ ).					

Полученные данные еще раз свидетельствуют о необходимости коррекции функционирования сердечно-сосудистой системы, особенно в группе больных, где планируется хирургическое пособие. В то же время усиление эндоскопических проявлений заболевания не сопровождается значительными изменениями показателей гемодинамики (таблица 3.10).

При оценке показателей гемодинамики в зависимости от течения заболевания каких-либо значительных различий не выявлено ( $p < 0,05$ ) (таблица 3.11).

Таблица 3.11 — Показатели гемодинамики при язвенном колите в зависимости от характера течения заболевания и локализации процесса

Варианты заболевания		Показатели гемодинамики			
		СО, мл	СОС, мл	МОС, мл	ПСС, дин/с/см <sup>-5</sup>
Характер течения	острое, n = 49	82,3 ± 1,94	115,1 ± 3,45	6908,3 ± 207,10	546,0 ± 20,60
	хроническое рецидивизирующее, n = 47	84,0 ± 1,70	108,3 ± 2,94	6498,98 ± 176,31	609,0 ± 24,35
	хроническое непрерывное, n = 46	79,8 ± 1,69	106,5 ± 2,51	6387,8 ± 150,60	551,6 ± 17,50
Локализация процесса	тотальный колит, n = 99	82,4 ± 1,22	111,5 ± 2,05	6687,6 ± 123,30	549,4 ± 13,58
	левосторонний колит, n = 34	80,4 ± 2,31	106,1 ± 3,94	6366,7 ± 236,68	607,6 ± 30,77
	проктит, n = 10	84,9 ± 3,38	109,6 ± 6,08	6575,0 ± 364,51	630,6 ± 31,43

Примечание. \* — достоверность к группе контроля (p < 0,05).

В то же время протяженность воспалительного процесса в толстой кишке оказывает определенное влияние на периферическое сопротивление сосудов. В частности, показатель периферического сосудистого сопротивления (ПСС) при проктите при сравнении с тотальным поражением толстой кишки и левосторонним колитом повышается соответственно на 11,4 % (p < 0,05) и 3,4 % (p < 0,05).

Полученные данные по изменениям гемодинамики в организме при язвенном колите в значительной степени могут рассматриваться как результат активации симпато-адреналовой системы при данной патологии и являются дополнительным аргументом для оптимизации гормональной терапии у данного контингента больных.

### 3.5 Показатели вариационной пульсометрии

Состояние вегетативной нервной системы изучено у 124 больных. Среди них 68 мужчин (54,8 %) и 56 женщин (45,2 %). Средний возраст составил 45,07 лет. Группу контроля составили 40 человек без сопутствующей патологии. Хирургическое лечение выполнено у 51 больного (41,12 %), консервативное лечение

проведено у 73 больных (58,88 %). Колпроктэктомия выполнена у 16 (31,4 %), колэктомия у 9 (17,6 %), резекция кишки 9 (17,6 %), субтотальная колэктомия 7 (13,8 %) и прочие операции у 10 больных (19,6 %).

При оценке полученных изменений установлено преобладание симпатического звена. Так, в общей группе больных показатели вариационной пульсометрии следующие: мода (Мо) —  $0,79 \pm 0,016$  с, амплитуда моды (АМо) —  $66,2 \pm 1,3$  %, вариационный размах ( $\Delta X$ ) —  $0,08 \pm 0,008$  с, индекс напряжения (ИН) —  $848,7 \pm 54,79$  усл.ед. В группе контроля (n = 40): мода (Мо) —  $0,87 \pm 0,1$  с, амплитуда моды (АМо) —  $40,65 \pm 1,5$  %, вариационный размах ( $\Delta X$ ) —  $0,23 \pm 0,01$  с, индекс напряжения (ИН) —  $111,6 \pm 8,0$  усл.ед.

Что касается изменений показателей вариационной пульсометрии в зависимости от метода лечения, то здесь существенных изменений не отмечено ( $p < 0,05$ ). Преобладает только тенденция к повышению симпатической активности в группе больных с консервативной терапией (таблица 3.12).

Таблица 3.12 — Показатели вариационной пульсометрии при язвенном колите

Группа больных		Показатели кардиоинтервалографии			
		Мо, с	АМо, %	$\Delta X$ , с	ИН, усл.ед.
Общие данные, n = 124		$0,79 \pm 0,016^*$	$66,1 \pm 1,3^*$	$0,08 \pm 0,008^*$	$848,7 \pm 54,79^*$
Группа контроля, n = 52		$0,87 \pm 0,1$	$40,65 \pm 1,5$	$0,23 \pm 0,01$	$111,6 \pm 8,0$
Лечение	оперативное, n = 51	$0,72 \pm 0,029^*$	$67,1 \pm 2,1^*$	$0,09 \pm 0,017^*$	$833,0 \pm 84,60^*$
	консервативное, n = 73	$0,83 \pm 0,017$	$65,3 \pm 1,6^*$	$0,07 \pm 0,006^*$	$859,7 \pm 72,35^*$
Пол	мужчины, n = 68	$0,80 \pm 0,023$	$66,4 \pm 1,9^*$	$0,09 \pm 0,013^*$	$833,8 \pm 77,73^*$
	женщины, n = 56	$0,77 \pm 0,023$	$67,3 \pm 1,7^*$	$0,07 \pm 0,008^*$	$866,7 \pm 76,93^*$
Возраст	до 45 лет, n = 58	$0,81 \pm 0,023$	$62,2 \pm 1,8^*$	$0,08 \pm 0,008^*$	$750,9 \pm 84,69^*$
	старше 45 лет, n = 66	$0,77 \pm 0,023^*$	$70,2 \pm 1,6^*$	$0,07 \pm 0,013^*$	$934,7 \pm 70,02^*$
Локализация процесса	проктит, n = 10	$0,82 \pm 0,045$	$71,4 \pm 4,2^*$	$0,05 \pm 0,008^*$	$810,8 \pm 142,94^*$
	левосторонний колит, n = 29	$0,84 \pm 0,031$	$62,3 \pm 2,5^*$	$0,09 \pm 0,024^*$	$788,9 \pm 109,71$
	тотальный колит, n = 85	$0,77 \pm 0,021$	$67,2 \pm 1,6^*$	$0,07 \pm 0,009^*$	$837,5 \pm 69,53^*$
Примечание. * — достоверность к группе контроля ( $p < 0,05$ ).					

Также не отмечено значительных изменений состояния вегетативной нервной системы у мужчин и у женщин ( $p < 0,05$ ). Однако с возрастом симпатическая активность повышается (на 14,8 %,  $p < 0,05$ ). Локализация воспалительного процесса значительного влияния на состояние вегетативной нервной системы не оказывает ( $p < 0,05$ ).

Определенный интерес представляет влияние объема оперативного вмешательства на вегетативный гомеостаз (таблица 3.13).

Таблица 3.13 — Показатели вариационной пульсометрии в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Показатели кардиоинтервалографии			
	Мо, с	АМо, %	$\Delta X$ , с	ИН, усл.ед.
Колэктомия, n = 9	0,70±0,037	55,1±5,4	0,16 ± 0,594	395,0 ± 99,06
Резекция кишки, n = 9	0,72±0,052	66,3±5,5	0,09 ± 0,037*	758,9 ± 198,14*
Колпроктэктомия, n = 16	0,72±0,062	70,0±3,0	0,07 ± 0,016*	758,0 ± 132,22*
Субтотальная колэктомия, n = 7	0,72±0,111	76,2±5,1*	0,03 ± 0,004*	1391,9 ± 250,5*
Прочие операции, n = 10	0,75±0,083	70,1±5,8	0,11 ± 0,064	1022,6 ± 235,8*
Консервативное лечение, n = 73	0,83±0,017*	65,4±1,6	0,07 ± 0,006	859,7 ± 72,35*
Примечание. * — достоверность к группе больных с колэктомией ( $p < 0,05$ ).				

В частности, установлено, что повышение симпатической активности наиболее значительно после субтотальной колэктомии. По сравнению с группой больных, где выполнена колэктомия, индекс напряжения увеличивается в 3,5 раза, а после резекции только 1,9 раза. По-видимому, это связано с длительностью заболевания и степенью его активности.

Необходимо отметить, что в зависимости от тяжести атаки изменения вегетативной нервной системы неоднозначны (таблица 3.14). Индекс напряжения при среднетяжелой атаке по сравнению с легкой возрастает более чем на 25 %. В то же время при тяжелой атаке выявлено его значительное повышение (более чем на

34 %,  $p < 0,05$ ). По-видимому, на высоте заболевания имеет место истощение симпатической активности. В этих случаях назначение гормональной терапии наиболее целесообразно.

Таблица 3.14 — Показатели вариационной пульсометрии в зависимости от тяжести атаки язвенного колита

Тяжести атаки по Truelove — Witts	Показатели кардиоинтервалографии			
	Mo, с	AMo, %	$\Delta X$ , с	ИН, усл.ед.
Легкая атака (n = 33)	0,84 ± 0,28	65,4 ± 2,7	0,07 ± 0,009	774,8 ± 112,47
Среднетяжелая атака (n = 57)	0,80 ± 0,023	65,2 ± 1,7	0,08 ± 0,012	860,2 ± 79,5
Тяжелая атака (n = 34)	0,72 ± 0,034	69,2 ± 2,7	0,08 ± 0,020	901,2 ± 103,28
Примечание. * — достоверность к предыдущей группе больных ( $p < 0,05$ ).				

В зависимости от эндоскопической активности изменения вегетативной нервной системы неоднозначны (таблица 3.15).

Таблица 3.15 — Показатели вариационной пульсометрии в зависимости от эндоскопической активности язвенного колита

Эндоскопическая активность по Schroeder	Показатели кардиоинтервалографии			
	Mo, с	AMo, %	$\Delta X$ , с	ИН, усл.ед.
Минимальная (n = 33)	0,85 ± 0,251	65,1 ± 2,4	0,07 ± 0,009	781,4 ± 94,93
Умеренная (n = 38)	082 ± 0,028	67,2 ± 2,2	0,05 ± 0,006	995,6 ± 110,16
Выраженная (n = 34)	0,75 ± 0,036	65,3 ± 2,5	0,10 ± 0,018*	667,8 ± 84,67*
Примечание. * — достоверность к группе контроля ( $p < 0,05$ ).				

Вариационный размах при умеренной эндоскопической активности меньше в два раза по сравнению с выраженной активностью ( $p < 0,05$ ). Однако индекс напряжения при умеренной активности возрастает на 49 % ( $p < 0,05$ ). Это еще раз свидетельствует о необходимости мониторинга гормональной терапии при прогрессировании патологического процесса.

### 3.6 Показатели содержания гидроксипролина в периферической крови

Как показали представленные выше результаты наших морфологических исследований, при язвенном колите развивается дисплазия эпителиальной ткани, которая с нарастанием тяжести заболевания усугубляется. Есть основания предположить, что в патологический процесс вовлекается не только слизистая кишки, но и глубже лежащие ткани. Поэтому мы провели исследования, направленные на оценку функционального состояния соединительной ткани. Нарушение нормального состояния соединительной ткани, по современным представлениям, весьма негативно влияет на течение патологического процесса [Кадурин Г.И., 2000; Соколов С.В., 2016]. В этой связи нами изучено содержание в периферической крови гидроксипролина, которое может выступать в качестве критерия степени интенсивности биодegradации коллагена. Исследования проведены у 21 больного с язвенным колитом. В изучаемой группе было 11 мужчин и 10 женщин, возраст больных — от 24 до 50 лет. У 80,3 % больных длительность заболевания не превышала 10 лет. В основном преобладала минимальная степень эндоскопической активности заболевания (47,6 %). Хроническое непрерывное течение заболевания имело место у 12 больных, а хроническое рецидивирующее — в 9 случаях. У всех больных проводилось только консервативное лечение. Группу контроля составили 20 доноров без признаков патологии желудочно-кишечного тракта. Результаты исследования показали, что в целом в группе больных содержание гидроксипролина в периферической крови снижается по сравнению с контролем на 11 % ( $p < 0,05$ ) (таблица 3.16). По нашим данным, содержание гидроксипролина в крови не зависит от возраста больных, их половой принадлежности и длительности заболевания.

Таблица 3.16 — Показатели гидроксипролина в периферической крови при язвенном колите в зависимости от возраста, пола и длительности заболевания, мкмоль/л

Возраст, пол, давность заболевания		Содержание гидроксипролина
Возраст	женщины, n = 6	16,2 ± 0,93
	до 35 лет, n = 2	17,3 ± 0,70
	старше 35 лет, n = 4	15,8 ± 1,45
	мужчины, n = 15	15,8 ± 1,34
	до 35 лет, n = 8	16,5 ± 1,81
	старше 35 лет, n = 7	15,0 ± 2,26
Давность заболевания, n = 21	до 5 лет, n = 6	17,7 ± 2,12
	от 6 до 10 лет, n = 11	14,3 ± 1,40
	более 10 лет, n = 4	17,54 ± 0,77
Общие данные, n = 21		15,9 ± 0,97*
Контроль, n = 20		17,7 ± 1,3

Существенные различия выявлены только при умеренной степени активности патологического процесса (таблица 3.17). В группе больных с умеренной степенью активности заболевания содержание гидроксипролина превышает показатели контроля на 10,9 % ( $p < 0,05$ ). Однако при прогрессировании активности заболевания тенденция к снижению данного показателя прослеживается довольно отчетливо. Аналогичные изменения имеют место и при тяжелом течении язвенного колита. В зависимости от локализации язвенного колита значительных отклонений от нормы не выявлено. Более того, содержание гидроксипролина при тотальном поражении толстой кишки ( $16,2 \pm 1,08$  мкмоль/л) приближается к контролю ( $17,7 \pm 1,3$  мкмоль/л).

Таблица 3.17 — Показатели гидроксипролина в периферической крови при язвенном колите в зависимости от степени активности и тяжести заболевания, мкмоль/л

Степень активности, тяжесть заболевания		Содержание гидроксипролина
Степень активности	минимальная, n = 10	15,4 ± 0,83
	умеренная, n = 5	19,4 ± 2,84*
	выраженная, n = 6	13,86 ± 2,02*
Тяжесть заболевания	легкая, n = 3	15,3 ± 1,87
	средняя, n = 12	17,0 ± 1,33
	тяжелая, n = 6	14,0 ± 2,09
Примечание. * — достоверность к предыдущей стадии заболевания (p < 0,05).		

Полученные данные дают основания считать, что при язвенном колите интенсивность биодegradации коллагена незначительна. Определенные предпосылки в этом направлении прослеживаются при умеренной активности заболевания. По-видимому, у данного контингента больных необходимо проводить коррекцию лечебных мероприятий на предмет повышения синтеза коллагена.

### Заключение к главе 3

Клинические проявления язвенного колита были различны. Преобладающими клиническими симптомами являлись диарея (81 %), кровь в стуле (69 %), слабость, недомогание (57 %), лихорадка (23,6 %), снижение веса (14,8 %), тошнота и рвота (9,9 %). Частота симптомов определялась активностью воспалительного процесса, методом лечения, а также протяженностью патологического очага. При прогрессировании тяжести атаки язвенного колита отмечалось повышение частоты симптомов: так, частота диареи у больных с тяжелой атакой язвенного колита составляла 100 %, а наличие крови в стуле 91,6 %. В зависимости от протяженности процесса при проктите наблюдается диарея в 100 %, при вовлечении в процесс нисходящей ободочной кишки частота диареи снижалась до 83 % случаев. Другой частый клинический симптом — мелена развивалась у более 75 % больных, а болевой синдром —

в 72,5 % случаев. При тотальном поражении толстой кишки значимых изменений в частоте клинических симптомов не прослеживается, однако следует отметить учащение лихорадки до 27,8 % и диспептических нарушений до 13 %.

Повышение эндоскопической активности заболевания в основном сопровождается увеличением лейкоцитарного индекса (ЛИИ) интоксикации с закономерным снижением содержания гемоглобина и общего белка в плазме крови. В целом, в группе больных ЛИИ увеличился до  $2,33 \pm 0,052$  усл. ед. на фоне снижения уровня гемоглобина до  $116,8 \pm 2,26$  г/л.

При морфологическом исследовании обнаружены диспластические изменения, проявляющиеся в нарушении пролиферации и дифференцировки железистого эпителия.

При исследовании гемодинамики в общей группе больных СОС увеличился на 57 % ( $p < 0,05$ ), МОС на 59 % ( $p < 0,05$ ), а периферическое сосудистое сопротивление уменьшилось более чем в 3,6 раза ( $p < 0,05$ ). Отмечается устойчивая тенденция к повышению значений минутного объема сердца с усилением тяжести атаки. В частности, при тяжелой атаке по сравнению с легкой данный показатель возрастает более чем на 10,5 % ( $p < 0,05$ ) на фоне снижения периферического сопротивления сосудов на 18 % ( $p < 0,05$ ).

Изменения вегетативного гомеостаза характеризовались повышением симпатической активности. Максимальные значения отмечены после субтотальной колэктомии. По сравнению с группой больных, у которых выполнена колэктомия, индекс напряжения после субтотальной колэктомии увеличивается в 3,5 раза, а при резекции толстой кишки только в 1,9 раза.

При исследовании содержания гидроксипролина в крови установлено, что в группе больных среднее содержание гидроксипролина снижается на 11 % по сравнению с группой контроля. Необходимо отметить, что содержание гидроксипролина в крови не зависит от возраста больных, их половой принадлежности и длительности заболевания. Существенные различия выявлены только при умеренной степени активности патологического процесса ( $19,4 \pm 2,84$  мкмоль/л).

## ГЛАВА 4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

### 4.1 Генетические аспекты язвенного колита

Частота полиморфизма генов TNF $\alpha$ , VEGFA, IL6 была изучена у 50 пациентов с язвенным колитом, находившихся на лечении в колопроктоло-гическом отделении. Были изучены полиморфные варианты мутации по гомозиготному варианту A308A гена, кодирующего фактор некроза опухоли (TNF $\alpha$ ), гомозиготному варианту G174G гена, кодирующего интерлейкин 6 (IL6), и гомозиготному варианту C634C гена, кодирующего фактор роста сосудистого эндотелия (VEGFA). В качестве контроля проведено аналогичное исследование у 40 условно здоровых людей без выявленной сопутствующей патологии.

В исследуемой группе мутации гена, кодирующего интерлейкин-6 (IL6), по гомозиготному варианту G174G встречались с частотой 24 %, мутации гена, кодирующего фактор роста эндотелия сосудов (VEGFA), по гомозиготному варианту C634C встречались с частотой 12 %. Мутаций в гене, кодирующем фактор некроза опухоли (TNF $\alpha$ ), в исследуемой группе выявлено не было. В группе сравнения мутаций исследуемых генов выявлено не было. Распределение полиморфизмов соответствует закону Харди — Вайберга (таблица 4.1).

Согласно полученным данным, мутации в исследуемых генах наблюдались чаще у мужчин (42,9 %), чем у женщин (27,7 %). Из данных, представленных в таблице 4.1, следует, что среди пациентов с язвенным колитом чаще встречались мутации гена IL6 (24 %). Мутации гена VEGFA встречались в 2 раза реже (12 %).

Таблица 4.1 — Частота мутаций в генах IL6 и VEGFA при язвенном колите, абс. (%)

Группа больных		Частота мутаций генов		
		IL-6 (G174G)	VEGFA (C634C)	
Язвенный колит	Всего, n = 50		12 (24)*	6 (12)
	пол, n = 50	мужчины, n = 28	8 (28,6)*	4 (14,3)
		женщины, n = 22	4 (18,9)	2 (9,1)
	возраст, n = 50	до 35 лет, n = 19	4 (21,1)	1 (5,3)
		от 36 до 50 лет, n = 15	2 (13,3)	2 (13,3)
		старше 51 года, n = 16	6 (37,5)*	3 (18,8)
Группа контроля, n = 40		2 (5)	1 (2,5)	
Примечание. * — достоверность к группе сравнения ( $p < 0,05$ ).				

Наиболее часто встречалась мутация гена IL6 среди мужчин (28,6 %). Частота мутации этого гена среди женщин не превысила 18,9 %. Что касается возрастного аспекта, гомозиготный вариант IL-6 (G174G) с наибольшей частотой встречался среди пациентов старшей возрастной категории (37,5 %), реже среди больных до 35 лет (21,1 %). Наименьшая частота (13,3 %) наблюдалась в группе больных от 36 до 50 лет.

Как показано в таблице 4.1, мутация гена VEGFA по гомозиготному варианту C634C также наблюдалась чаще среди мужчин 14,3 %, среди женщин частота полиморфизма данного гена не превысила 9,1 %. В возрастном аспекте высокая частота изменений фиксирована среди больных старше 51 года (18,8 %) и пациентов от 36 до 50 лет (13,3 %). Гомозиготный вариант C634C встречался значительно реже среди пациентов младшей возрастной категории (5,3 %).

Согласно полученным данным, мутации гена IL6 по гомозиготному варианту G174G встречались с наибольшей частотой среди пациентов с тотальным поражением толстой кишки (26,2 %). Среди пациентов с левосторонним колитом данная мутация встречалась почти в 2 раза реже (14,2 %). Среди пациентов с проктитом полиморфизма гена IL6 выявлено не было.

Что касается гена VEGFA, наблюдалась противоположная картина. Как показано в таблице 4.2, мутации по гомозиготному варианту С634С встречались чаще при левостороннем колите (28,6 %). При тотальном поражении кишечника полиморфный вариант гена VEGFA выявлен у 9,5 % пациентов. У пациента с проктитом мутации гена VEGFA также выявлено не было.

Таблица 4.2 — Частота мутаций в генах IL6 и VEGFA при язвенном колите в зависимости от протяженности процесса и течения заболевания, абс. (%)

Варианты язвенного колита		Частота мутаций генов	
		IL-6	VEGFA
Протяженность процесса	проктит, n = 1	-	-
	левосторонний колит, n = 7	1 (14,2)	2 (28,6)
	тотальное поражение, n = 42	11 (26,2)*	4 (9,5)*
Течение заболевания	хроническое непрерывное, n = 28	4 (14,3)	3 (10,7)
	хроническое рецидивирующее, n = 14	8 (57,1)**	3 (21,4)**
	острое, n = 8	-	-
Примечания: * — достоверность к группе больных с левосторонним поражением и проктитом ( $p < 0,05$ ); ** — достоверность к группам больных с хроническим непрерывным и острым течением ( $p < 0,05$ ).			

Как показано в таблице 4.2, генетическая предрасположенность влияет на характер течения язвенного колита. При остром течении полиморфизма генов выявлено не было. Среди пациентов с хроническим рецидивирующим течением заболевания мутации в исследуемых генах встречались с частотой 78,6 %. Полиморфный вариант G174G гена, кодирующего интерлейкин-6, встречался в группе больных с хроническим рецидивирующим течением заболевания с частотой 57,1 %, а в группе пациентов с хроническим непрерывным течением — с частотой 14,3 %. Подобные данные были получены и при изучении гена VEGFA. Наибольшая частота мутаций была фиксирована при хроническом рецидивирующем течении (21,4 %), при хроническом непрерывном течении частота мутаций была в 2 раза меньше (10,7 %).

Анализируя таблицу 4.3, можно сделать вывод о том, что мутация гена IL6 практически в равной степени встречается среди групп больных, которым была выполнена операция, и пациентов после консервативного лечения, а именно в 25 % и 23,8 % соответственно. Полиморфный вариант G174G встречался у больных, которым была выполнена колэктомия с илеостомией по Бруку (50 %) и колпроктэктомия с илеостомией по Бруку (25 %). Среди пациентов, которым была выполнена операция Гартмана и субтотальная колэктомия с илеостомией по Бруку, мутации гена IL6 выявлено не было.

Таблица 4.3 — Частота мутаций в генах IL6 и VEGFA при язвенном колите в зависимости от метода лечения и объема оперативного пособия, абс. (%)

Метод лечения		Частота полиморфных вариантов гена	
		IL-6 (G174G)	VEGFA (C634C)
Операция	оперативное, n = 8	2 (25)	3 (37,5)*
	колэктомия с илеостомией по Бруку, n = 2	1 (50)	-
	операция Гартмана, n = 1	-	1 (100)*
	колпроктэктомия с илеостомией по Бруку, n = 4	1 (25)	2 (50)*
	субтотальная колэктомия с илеостомией по Бруку, n = 1	-	-
Консервативное лечение, n = 42		10 (23,8)	3 (7,1)
Примечание. * — достоверность к группе больных без оперативного лечения в анамнезе ( $p < 0,05$ ).			

Однако, согласно полученным данным, мутации гена VEGFA достоверно чаще встречались ( $p < 0,05$ ) среди пациентов с оперативным лечением в анамнезе (37,5 %), чем среди больных без оперативного лечения (7,1 %). Полиморфный вариант C634C выявлен среди пациентов с операцией Гартмана в анамнезе (100 %) и среди больных, которым была выполнена колпроктэктомия с илеостомией по Бруку (50 %). У пациентов с субтотальной колэктомией и колэктомией в анамнезе мутаций исследуемых генов выявлено не было.

Из полученных данных следует, что полиморфный вариант G174G гена, кодирующего IL6, наиболее часто встречался среди пациентов со среднетяжелой (30 %) и тяжелой (25 %) степенью эндоскопической активности. Среди пациентов с легкой степенью эндоскопической активности данная мутация встречалась реже (14,9 %).

Как показано в таблице 4.4, частота полиморфизма гена, кодирующего фактор роста эндотелия, наоборот, оказалась выше среди пациентов с легкой степенью эндоскопической активности по Schroeder и составила 21,4 %. В отличие от гена IL6 полиморфный вариант C634C гена VEGFA встречался значительно реже при среднетяжелой (5 %) и тяжелой (12,5 %) степенях эндоскопической активности.

Таблица 4.4 — Частота мутаций в генах IL6 и VEGFA при язвенном колите в зависимости от эндоскопической активности (по Schroeder) и тяжести атаки (по Truelove-Witts), абс. (%)

Группа больных		Частота полиморфных вариантов гена	
		IL-6 (G174G)	VEGFA (C634C)
Эндоскопическая активность, n = 50	легкая, n = 14	2 (14,9)	3 (21,4)
	среднетяжелая, n = 20	6 (30)*	1 (5)
	тяжелая, n = 16	4 (25)*	2 (12,5)
Тяжесть атаки n = 50	легкая, n = 14	3 (21,4)	-
	среднетяжелая, n = 21	4 (19)	1 (4,8)
	тяжелая, n = 15	5 (33,3)	5 (33,3)**
Примечания: * — достоверность к частоте полиморфизма гена VEGFA ( $p < 0,05$ ); ** — достоверность к группам больных с легкой и среднетяжелой степенью тяжести текущей атаки ( $p < 0,05$ )			

Согласно полученным данным, частота полиморфных вариантов генов IL6 и VEGFA среди больных с разной степенью атаки различна. Так, мутация гена VEGFA по полиморфному варианту C634C встречалась с наибольшей частотой среди пациентов с тяжелой атакой (33,3 %). Среди пациентов с среднетяжелой атакой данная мутация встречалась значительно реже (4,8 %), среди больных с легкой атакой полиморфизма гена VEGFA выявлено не было. Что касается частоты

ты мутаций гена, кодирующего IL6, полиморфный вариант G174G встречался с наибольшей частотой при тяжелой (33,3 %) и легкой (21,4 %) атаках.

Таблица 4.5 — Частота мутаций генов IL6 и VEGFA при язвенном колите у мужчин в зависимости от протяженности процесса, возраста и вариантов лечения, абс. (%)

Группа больных		Частота полиморфных вариантов генов	
		IL-6 (G174G)	VEGFA (C634C)
Локализация	проктит, n = 1	-	-
	левосторонний колит, n = 2	-	1 (50)
	тотальное поражение, n = 25	8 (32)*	3 (12)
Возраст начала заболевания	до 35 лет, n = 9	1 (11,1)	-
	от 36 до 50 лет, n = 8	1 (12,5)	1 (12,5)
	старше 51 года, n = 11	6 (54,5)**	3 (27,3)
Лечение	оперативное лечение, n = 5	1 (20)	2 (40)
	колэктомия, n = 1	-	-
	колпроктэктомия, n = 3	1 (33,3)	2 (66,6)***
	субтотальная колэктомия, n = 1	-	-
	консервативное лечение, n = 23	7 (30,4)	2 (13)
Примечания: * — достоверность к группам больных с проктитом и левосторонним колитом ( $p < 0,05$ ) ** — достоверность к группам больных с легкой и среднетяжелой степенью тяжести текущей атаки ( $p < 0,05$ ) *** — достоверность к группе больных без операции в анамнезе ( $p < 0,05$ ).			

Из данных, представленных в таблице 4.5, следует, что среди мужчин с язвенным колитом наиболее часто мутация в гене IL6 встречалась при тотальном поражении толстой кишки (32 %). При других локализациях полиморфизма данного гена выявлено не было. Что касается полиморфного варианта C634C гена, кодирующего фактор роста эндотелия, наиболее высокая частота мутаций была фиксирована при левостороннем колите у мужчин (50 %). При тотальном поражении толстой кишки частота мутаций в гене VEGFA не превысила 12 %. При

локализации патологического процесса в прямой кишке полиморфизма гена VEGFA выявлено не было.

В возрастном аспекте полиморфный вариант G174G гена IL6 встречался с наибольшей частотой (54,5 %) среди пациентов с поздним началом заболевания (старше 51 года). В возрастных группах до 35 лет и от 35 до 50 лет частота полиморфизма гена IL6 была значительно ниже и составила 11,1 % и 12,5 % соответственно. Исходя из полученных данных, можно говорить о наличии подобной тенденции к увеличению частоты полиморфизма с увеличением возраста на момент начала заболевания и для гена VEGFA. Так, среди пациентов младшей возрастной группы мутации в гене VEGFA выявлены не были, среди пациентов от 36 до 50 лет встречались с частотой 12,5 %, а среди пациентов старше 51 года с частотой 27,3 %.

Как показано в таблице 4.5, полиморфизма генов IL6 и VEGFA среди мужчин с колэктомией и субтотальной колэктомией в анамнезе выявлено не было. Мутации среди пациентов с оперативным лечением в анамнезе были выявлены только в группе больных после колпроктэктомии. Частота мутации гена VEGFA (66,6 %) в данной группе больных была в 2 раза выше частоты полиморфизма гена IL6 (33,3 %). Что касается пациентов без операции в анамнезе, наблюдалась обратная картина. Полиморфный вариант G174G гена IL6 встречался с частотой 30,4 %, тогда как частота полиморфизма гена VEGFA не превысила 13 %.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее часто полиморфный вариант G174G гена, кодирующего IL6, встречался среди мужчин с хроническим рецидивирующим течением язвенного колита (62,5 %). При хроническом непрерывном течении заболевания мутация гена IL6 встречалась реже (21,4 %). Напротив, высокая частота полиморфизма гена VEGFA фиксирована среди мужчин с хроническим непрерывным течением язвенного колита (21,4 %). При хроническом рецидивирующем течении данная мутация встречалась с меньшей частотой (12,5 %), при остром выявлена не была.

Что касается эндоскопической активности, наиболее высокая частота полиморфизма гена IL6 фиксирована среди мужчин с выявленной среднетяжелой эн-

доскопической активностью по Schroeder (40 %). Среди мужчин с легкой (14,3 %) и тяжелой (27,3 %) эндоскопической активностью полиморфизм гена IL6 встречался реже. Мутация в гене, кодирующем фактор роста эндотелия VEGFA, с наибольшей частотой встречалась среди больных с тяжелой эндоскопической активностью (18,2 %).

Как представлено в таблице 4.6, частота мутаций в гене IL6 по гомозиготному варианту G174G растет с увеличением тяжести атаки по Truelove — Witts. Так, среди мужчин с легкой степенью тяжести текущей атаки частота мутаций гена IL6 составила 20 %, при среднетяжелой — 25 %, при тяжелой — 40 %. Подобные данные получены и при изучении частоты гена VEGFA, частота мутаций которого также оказалась наиболее высока среди мужчин с тяжелой текущей атакой язвенного колита (30 %).

Таблица 4.6 — Частота мутаций генов IL6 и VEGFA при язвенном колите у мужчин в зависимости от течения, активности и тяжести атаки заболевания, абс. (%)

Группа больных		Частота полиморфных вариантов генов	
		IL-6 (G174G)	VEGFA (C634C)
Течение	хроническое непрерывное, n = 14	3 (21,4)	3 (21,4)
	хроническое рецидивирующее, n = 8	5 (62,5)*	1 (12,5)
	острое, n = 6	-	-
Активность	легкая, n = 7	1 (14,3)	1 (14,3)
	среднетяжелая, n = 10	4 (40)**	1 (10)
	тяжелая, n = 11	3 (27,3)	2 (18,2)
Тяжесть атаки	легкая, n = 10	2 (20)	1 (10)
	среднетяжелая, n = 8	2 (25)	-
	тяжелая, n = 10	4 (40)	3 (30)

Примечания:  
 \* — достоверность к группам больных с хроническим непрерывным и острым течением ( $p < 0,05$ );  
 \*\* — достоверность к больным с среднетяжелой активностью ( $p < 0,05$ ).

Как представлено в таблице 4.7, среди женщин с язвенным колитом при локализации патологического процесса в левых отделах толстой кишки мутации в генах IL6 и VEGFA встречаются с одинаковой частотой (20 %). Однако при тотальном поражении толстой кишки частота полиморфизма данных генов различна. Так, полиморфный вариант G174G гена IL6 выявлен у 17,6 % женщин с тотальным поражением толстой кишки, тогда как вариант C634C гена VEGFA выявлен у 5,9 %.

Таблица 4.7 — Частота мутаций генов IL6 и VEGFA при язвенном колите у женщин в зависимости от протяженности процесса, возраста и вариантов лечения, абс. (%)

Группа больных		Частота полиморфных вариантов генов	
		IL-6 (G174G)	VEGFA (C634C)
Локализация	левосторонний колит, n = 5	1 (20)	1 (20)
	тотальное поражение, n = 17	3 (17,6)	1 (5,9)
Возраст начала заболевания	до 35 лет, n = 10	3 (30)*	1 (10)
	от 36 до 50 лет, n = 7	1 (14,9)	1 (14,9)
	от 51 года, n = 5	-	-
Лечение	оперативное лечение, n = 3	1 (33,3)	1 (33,3)
	колэктомия, n = 1	1 (100)	-
	операция гартмана, n = 1	-	1 (100)
	колпроктэктомия, n = 1	-	-
	консервативное лечение, n = 19	3 (15,7)	1 (5,3)
Примечание. * — достоверность к пациентам старшей возрастной категории (p < 0,05).			

В возрастном аспекте частота полиморфизма гена IL6 среди женщин с язвенным колитом отличается от частоты среди мужчин в зависимости от возраста на момент начала заболевания. Согласно полученным данным, наибольшая частота мутаций гена IL6 фиксирована в младшей возрастной группе (30 %). В средней возрастной группе частота не превысила 14,9 %, в старшей возрастной группе полиморфизма гена IL6 выявлено не было. Подобная картина наблюдалась и при ис-

следовании частоты мутаций гена VEGFA. В отличие от пациентов мужского пола мутации данного гена встречались только среди женщин младшей (10 %) и средней (14,9 %) возрастных групп.

Что касается методов лечения, мутации генов IL6 и VEGFA встречались только у больной с колэктомией и у больной с операцией Гартмана в анамнезе. Частота полиморфизма изучаемых генов среди женщин без операции в анамнезе оказалась в 2 раза ниже, чем среди мужчин с язвенным колитом без оперативного лечения в анамнезе, и составила для гена IL6 15,7 %, для гена VEGFA — 5,3 %.

Согласно полученным данным, мутации в исследуемых генах, как и в общей группе больных, ассоциированы с хроническим рецидивирующим течением язвенного колита (83,3 %) среди пациентов женского пола. Частота полиморфизма гена IL6 среди пациентов с хроническим рецидивирующим течением составила 50 %, а частота мутаций VEGFA — 33,3 %. Полиморфизм исследуемых генов выявлен лишь у 1 пациентки (7,1 %) с хроническим непрерывным течением в виде полиморфного варианта G174G гена IL6.

Что касается эндоскопической активности, полиморфизм гена VEGFA встречался только среди пациенток с легкой степенью активности (28,6 %), а мутации гена IL6 встречались при всех степенях эндоскопической активности, но с разной частотой. Так, при легкой степени частота составила 14,9 %, при среднетяжелой — 20 %, при тяжелой — 20 % (см. рисунок 1).

Как показано в таблице 4.8, наиболее высокая частота мутаций гена IL6 фиксирована в группе женщин с легкой атакой язвенного колита (25 %), при тяжелой атаке частота составила 20 %, при среднетяжелой не превысила 15,4 %. Частота полиморфизма гена VEGFA также оказалась самой высокой среди пациенток с легкой атакой (25 %), при среднетяжелой атаке — 7,7 %, при тяжелой атаке полиморфизма данного гена выявлено не было (рисунок 4).

Таблица 4.8 — Частота мутаций генов IL6 и VEGFA при язвенном колите у женщин в зависимости от течения, активности и тяжести атаки заболевания, абс. (%)

Группа больных		Частота полиморфных вариантов генов	
		IL-6 (G174G)	VEGFA (C634C)
Течение	хроническое непрерывное, n = 14	1 (7,1)	-
	хроническое рецидивирующее, n = 6	3 (50)*	2 (33,3)*
	острое, n = 2	-	-
Эндоскопическая активность	легкая, n = 7	1 (14,9)	2 (28,6)
	среднетяжелая, n = 10	2 (20)	-
	тяжелая, n = 5	1 (20)	-
Тяжесть атаки	легкая, n = 4	1 (25)	1 (25)
	среднетяжелая, n = 13	2 (15,4)	1 (7,7)
	Тяжелая, n = 5	1 (20)	-

Примечание. \* — достоверность к группе больных с хроническим непрерывным и острым течением ( $p < 0,05$ ).

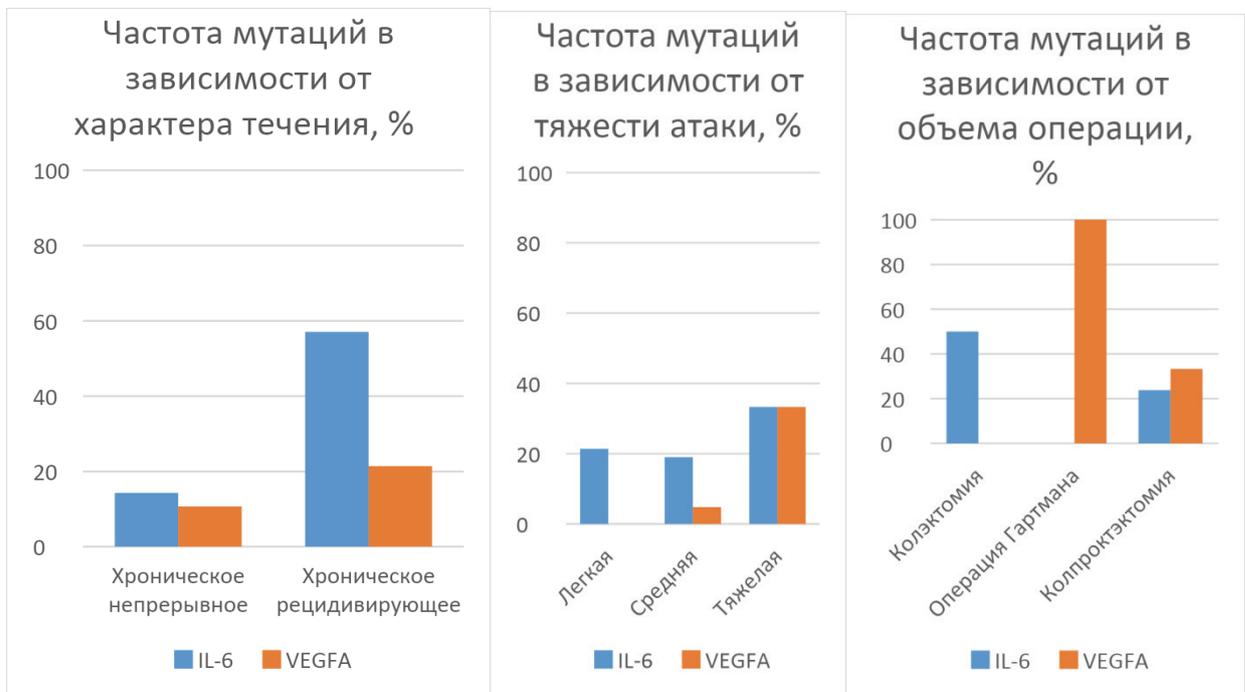


Рисунок 4 — Частота мутаций исследуемых генов IL-6 и VEGFA в зависимости от характера течения, тяжести атаки и объема операции

Таблица 4.9 — Влияние генов IL6 и VEGFA на состояние вегетативного гомеостаза, абс. (%)

Группа больных	Частота полиморфных вариантов генов	
	IL-6 (G174G)	VEGFA (C634C)
Эйтонический тонус ВНС, n = 8	1 (12,5)	-
Преобладание СНС, n = 36	10 (30,6)*	5 (13,8)*
– умеренное, n = 24	5 (20,8)	4 (16,7)
– выраженное, n = 12	4 (33,3)	1 (8,3)

Примечание. \* — достоверность к группе больных с эйтоническим тонусом вегетативной нервной системы ( $p < 0,05$ ).

Из полученных данных следует, что наибольшая частота мутаций в исследуемых генах наблюдалась в группе пациентов с преобладанием симпатического звена нервной системы (41,7 %). Среди больных с сохраненным гомеостазом были выявлены мутации только в гене, кодирующем интерлейкин-6 (12,5 %). При выраженном преобладании симпатической нервной системы полиморфный вариант G174G гена IL-6 встречался чаще (33,3 %), чем при умеренном (20,8 %). Мутации в гене VEGFA, напротив, встречались в 2 раза чаще при умеренном влиянии симпатической нервной системы (16,7 %), чем при выраженном (8,3 %). Создается впечатление, что мутации исследуемых генов оказывают влияние на вегетативный гомеостаз, увеличивая симпатическую активность вегетативной нервной системы.

#### Заключение к главе 4

Среди пациентов с язвенным колитом частота полиморфизма гена, кодирующего интерлейкин-6 (IL-6), по гомозиготному варианту G174G встречались с частотой 24 %, мутации гена, кодирующего фактор роста эндотелия сосудов (VEGFA), по гомозиготному варианту C634C встречались в 2 раза реже (12 %). Мутаций в гене, кодирующем фактор некроза опухоли (TNF $\alpha$ ), в исследуемой

группе выявлено не было. В группе сравнения, среди пациентов без сопутствующей патологии, полиморфизма исследуемых генов выявлено не было.

Мутации в исследуемых генах наблюдались чаще у мужчин (42,9 %), чем у женщин (27,7 %). Что касается возрастного аспекта, отмечена тенденция роста частоты мутаций в обоих исследуемых генах с увеличением возраста на момент начала заболевания.

Полиморфный вариант G174G гена IL-6 ассоциирован с тотальным поражением толстой кишки. Напротив, вариант C634C гена VEGFA связан с локализацией воспаления в левых отделах толстой кишки. При хроническом рецидивирующем течении язвенного колита частота полиморфизма гена IL-6 достигала 57,1 %, а гена VEGFA — 21,4 %. При хроническом непрерывном и остром течении частота мутаций исследуемых генов была значительно ниже.

Мутация гена IL6 в равной степени встречается среди групп больных, которым была выполнена операция, и пациентов после консервативного лечения. Полиморфный вариант C634C гена VEGFA ассоциирован с повышенным риском оперативного лечения, потому как частота его мутаций в группе больных с операцией в анамнезе (37,5 %) более чем в 5 раз выше в сравнении с группой больных после консервативного лечения (7,1 %).

Согласно полученным данным, мутация гена IL-6 связана с возникновением форм язвенного колита с более высокой тяжестью эндоскопической активности. Мутации гена VEGFA при среднетяжелой и тяжелой эндоскопической активности встречаются реже. Рост частоты полиморфизма генов IL-6 и VEGFA ассоциирован с увеличением тяжести атак заболевания. Так, при тяжелых атаках частота полиморфизма обоих генов достигала 33,3 %.

Наличие мутации в исследуемых генах при язвенном колите связано и с изменением гомеостаза. Наибольшая частота мутаций в исследуемых генах наблюдалась в группе пациентов с преобладанием симпатического звена нервной системы (41,7 %). Представленные данные являются предпосылками к возникновению гипотезы о причастности повышенной симпатической активности, а именно ослабленной перистальтики кишечника, к возникновению язвенного колита.

## ГЛАВА 5. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЕГО ТЕЧЕНИЯ

### 5.1 Качество жизни пациентов с язвенным колитом

Оценка качества жизни проведена у 80 пациентов с язвенным колитом. Длительность заболевания составляла от 1 года до 30 лет. Анкетизируемая группа состояла из 42 мужчин (52,5 %) и 38 женщин (47,5 %). Возраст больных колебался от 21 до 81 года. Объем оперативного вмешательства сводился к субтотальной колэктомии (7 больных) и колпрокэктомии (3 больных). Среди исследованных больных оперировано 10 (12,5 %), не оперировано — 70 пациентов (87,5 %). Значения качественных показателей определяли посредством опросника оценки статуса здоровья SF-36 (The MOS 36-Item Short-Form Health Survey) [Ware J.E., 1994]. На основании анкетирования была проведена оценка качества жизни больных с язвенным колитом, находившихся на лечении и диспансерном наблюдении. Опрос проходил по 8 направлениям — шкалам, которые формируют два показателя — физическое и психическое благополучие. Более высокая оценка указывает на более высокий уровень шкалы качества жизни.

Полученные данные свидетельствуют о снижении всех показателей при нарастании активности заболевания (таблица 5.1).

Показатели физической активности (PF) при минимальной эндоскопической активности заболевания на 26,9 % выше, чем при выраженной степени активности. Таким же образом уменьшается уровень ролевого (RP) (на 49,8 %) и социального (SF) (на 34,7 %) функционирования, обусловленные физическим состоянием. При снижении эндоскопической активности от умеренной к минимальной улучшается психологический статус (MH) пациентов: уровни психического здоровья возрастают на 20,4 %.

Таблица 5.1 — Показатели качества жизни больных при язвенном колите в зависимости от эндоскопической классификации (Schroeder)

Показатели качества жизни	Общая группа	Минимальная активность	Умеренная активность	Выраженная активность
N	80	26	26	28
PF	75,2 ± 2,90	86,3 ± 3,76*	78,5 ± 4,94	61,8 ± 5,20*
RP	49,6 ± 4,92	66,3 ± 8,5*	51,0 ± 8,89*	31,25 ± 7,48*
BP	69,3 ± 3,45	81,8 ± 5,14*	72,8 ± 5,49*	54,5 ± 6,63*
GH	55,8 ± 2,32	59,5 ± 3,58	52,5 ± 4,68	47,0 ± 3,77
VT	56,8 ± 3,02	64,2 ± 4,15	57,9 ± 5,67	48,9 ± 5,68
SF	71,2 ± 3,23	83,0 ± 4,38*	70,2 ± 5,88	61,6 ± 5,96
RE	68,7 ± 4,4	82,1 ± 5,7*	70,5 ± 8,29	54,8 ± 8,5
MH	64,3 ± 2,84	74,9 ± 3,45*	62,2 ± 5,30*	56,4 ± 5,39
PH	43,5 ± 1,12	48,0 ± 1,77*	45,1 ± 1,87	37,8 ± 1,81*
MHs	46,2 ± 1,44	50,5 ± 1,59	45,2 ± 2,75	43,2 ± 2,86
Примечание. * — достоверность ( $p < 0,05$ ) к предыдущей группе.				

В зависимости от вариантов течения заболевания (таблица 5.2) установлено, что наиболее негативно на качество жизни (как на психологический, так и на физический компонент здоровья) влияет острое течение заболевания. Об этом свидетельствует снижение большинства показателей качества жизни у данной группы больных. В сравнении с показателями качества жизни у больных с острым течением заболевания уровень физического функционирования (PF) на 17,5 % выше при хроническом непрерывном и на 25 % при хроническом рецидивирующем течении. Интенсивность боли (BP) оказывает наиболее негативное влияние на качество жизни при хроническом непрерывном течении, тогда как при хроническом рецидивирующем течении это влияние достоверно меньше на 23,5 % ( $p < 0,05$ ).

Таблица 5.2 — Показатели качества жизни больных при язвенном колите в зависимости от течения заболевания

Показатели качества жизни	Течение заболевания		
	острое	хроническое непрерывное	хроническое рецидивирующее
N	9	47	24
PF	63,8 ± 9,43	75,0 ± 3,71	79,8 ± 5,47
RP	44,4 ± 15,80	49,5 ± 6,43	50,0 ± 9,47
BP	69,2 ± 11,87	74,1 ± 4,53	60,0 ± 5,95*
GH	51,4 ± 7,13	49,3 ± 3,06	60,4 ± 3,97*
VT	52,2 ± 12,57	55,5 ± 3,84	61,0 ± 5,30
SF	58,3 ± 15,3	73,1 ± 3,12	72,4 ± 5,27
RE	62,0 ± 17,12	68,8 ± 5,95	70,8 ± 4,80
MH	52,8 ± 13,24	64,9 ± 6,71	67,5 ± 4,61
PH	41,1 ± 3,90	43,8 ± 1,43	43,8 ± 2,22
MHs	43,02 ± 7,01	46,1 ± 1,75	47,6 ± 2,43

Примечание. \* — достоверно ( $p < 0,05$ ) к предыдущей группе.

Противоположная зависимость выявлена при сравнении показателей общего состояния здоровья (GH) больных с различным течением заболевания. Достоверно ( $p < 0,05$ ) определено, что показатель общего состояния здоровья больных с хроническим рецидивирующим течением на 22,5 % выше, чем при хроническом непрерывном течении.

По-видимому, низкий уровень показателей качества жизни у больных с хроническим рецидивирующим течением связан с более тяжелым течением и частыми обострениями заболевания при данной патологии.

При оценке качества жизни в зависимости от степени тяжести заболевания (таблица 5.3). Установлено, что уровень физического состояния здоровья (PH)

выше на 17,4 % в группе больных с легкой степенью и на 13,9 % со средней степенью по отношению к тяжелой степени тяжести.

Таблица 5.3 — Показатели качества жизни больных при язвенном колите в зависимости от тяжести и метода лечения

Показатели качества жизни	Степень тяжести			Вид лечения	
	легкая	средняя	тяжелая	оперативное	консервативное
N	14	40	26	10	70
PF	82,9 ± 7,28	80 ± 3,45	63,7 ± 5,69*	72,5 ± 8,10	75,6 ± 3,14
RP	67,9 ± 11,97	51,3 ± 6,93	35,6 ± 8,39*	45,0 ± 13,50	49,6 ± 5,35
BP	71,5 ± 7,96	75,5 ± 4,40	58,6 ± 6,91*	79,5 ± 7,26	67,8 ± 3,80
GH	59,1 ± 5,70	54,9 ± 3,28	46,3 ± 3,95*	51,7 ± 7,45	53,0 ± 2,47
VT	54,3 ± 7,74	62,6 ± 3,82	49,2 ± 5,90*	62,0 ± 11,82	56,1 ± 3,08
SF	73,2 ± 7,79	75,0 ± 4,11	64,4 ± 6,62	71,3 ± 12,43	71,2 ± 3,32
RE	92,9 ± 3,93	68,3 ± 6,08*	56,4 ± 9,00	73,3 ± 14,63	68,1 ± 4,67
MH	65,7 ± 6,48	68,9 ± 6,32	56,5 ± 5,75	64,8 ± 12,09	64,2 ± 2,85
PH	46,4 ± 3,09	45,0 ± 1,45	39,5 ± 2,0*	43,8 ± 2,67	46,1 ± 1,40
MHs	48,0 ± 3,05	47,8 ± 1,81	42,8 ± 3,09	47,4 ± 6,66	43,4 ± 1,24

Примечание. \* — достоверность ( $p < 0,05$ ) по отношению к предыдущей степени тяжести.

Уровень физического функционирования (PF) с прогрессированием тяжести заболевания снижается на 23,7 %, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), — на 47,6 %, а общего состояния здоровья (GH) — на 21,7 %. Что касается вида проведенного лечения, физическое функционирование (PF) на 4,3 % выше у больных после консервативного лечения, чем у оперированных пациентов. Помимо этого, у оперированных пациентов оказались ниже на 4,99 % показатели физического компонента здоровья (PH), обусловленные, по-видимому, стрессом после перенесенной операции. Однако показатели психического компонента здоровья (MHs) у оперированных больных оказались

выше на 9,2 %. Интенсивность испытываемой боли (BP) у больных после оперативного лечения была на 17,2 % выше, чем у больных с консервативным лечением. Ухудшение показателей физического состояния у пациентов после оперативного лечения связано, возможно, с большим объемом оперативного пособия.

В зависимости от длительности заболевания (таблица 5.4) показатели имеют тенденцию к снижению при длительности заболевания 6–10 лет и 21–30 лет и возрастанию при длительности заболевания 11–20 лет.

Таблица 5.4 — Показатели качества жизни больных при язвенном колите в зависимости от длительности течения

Показатели качества жизни	Длительность течения			
	до 5 лет	6–10 лет	11–20 лет	21–30 лет
N	34	24	13	9
PF	77,1 ± 3,60	70,0 ± 6,66	80,8 ± 5,10	65,0 ± 34,09*
RP	54,2 ± 6,76	39,1 ± 9,35*	54,2 ± 3,32*	33,3 ± 40,82*
BP	74,5 ± 4,22	58,3 ± 7,74*	75,8 ± 3,32*	54,3 ± 28,76
GH	52,9 ± 6,48	53,3 ± 4,58	53,6 ± 6,08	45,67 ± 13,53
VT	58,0 ± 4,02	55,0 ± 5,91	59,6 ± 8,14	43,3 ± 31,88
SF	72,9 ± 4,38	69,3 ± 5,86	72,9 ± 3,32	54,2 ± 28,41
RE	73,8 ± 5,85	56,5 ± 8,95*	80,6 ± 10,01*	44,4 ± 36,0
MH	65,2 ± 3,99	64,2 ± 5,27	67,0 ± 6,53	41,33 ± 28,32
PH	44,53 ± 1,39	41,0 ± 2,55	45,1 ± 2,83	41,4 ± 9,50
MHs	47,0 ± 2,04	45,3 ± 2,71	47,9 ± 3,18	35,4 ± 13,51

Примечание. \* — достоверность ( $p < 0,05$ ) по отношению к предыдущей группе больных.

Показатели физической активности (PF) при сроке заболевания от 11 до 20 лет на 15,4 % выше, чем при длительности от 6 до 10 лет. Подобным образом возрастают уровни ролевого (RP) (на 38,6 %) и социального (SF) (на 5,2 %) функционирования, обусловленные физическим состоянием.

По-видимому, данная тенденция связана с тем, что через год после выписки сохраняются остаточные явления заболевания, ограничена трудоспособность и качество жизни восстанавливается постепенно как у оперированных, так и у не-

оперированных больных. Помимо физического компонента здоровья (PH), со временем улучшается психологический статус пациентов. Уровни психического здоровья (MH) и эмоционального состояния (RE) возрастают на 4,3 % и 42,6 % соответственно ( $p < 0,05$ ) при длительности заболевания от 11 до 20 лет.

Данный рост можно расценивать как результат эффективного и своевременного лечения патологии в хирургическом стационаре с дальнейшим адекватным амбулаторным лечением у гастроэнтеролога.

Распределение показателей качества жизни среди пациентов женского пола в зависимости от возраста и вида проведенного лечения представлено в таблице 5.5. Выявлено, что уровень физического здоровья (PH) в группе больных до 45 лет выше на 4,4 %, чем у пациенток более старшего возраста. Уровень физического функционирования (PF) с возрастом снижается на 12 %, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), — на 61,9 %, а общего состояния здоровья (GH) — на 6,3 %.

Таблица 5.5 — Показатели качества жизни при язвенном колите у женщин

Показатели качества жизни	Общая группа	Возраст		Вид лечения	
		до 45 лет	старше 45 лет	оперативное	консервативное
N	38	20	18	3	35
PF	69,3 ± 4,87	73,5 ± 5,90	64,7 ± 8,32	43,3 ± 18,14*	71,6 ± 5,00*
RP	44,1 ± 7,45	53,8 ± 10,24	33,3 ± 11,20*	0,0 ± 0,00	47,9 ± 7,76*
BP	63,4 ± 5,13	60,7 ± 7,15	66,5 ± 4,12	59,7 ± 8,84	63,8 ± 5,55
GH	48,9 ± 3,55	50,5 ± 5,24	47,3 ± 5,16	28,3 ± 12,42*	50,7 ± 3,63*
VT	49,5 ± 4,83	56,0 ± 5,53	42,2 ± 8,32	13,3 ± 10,80*	52,6 ± 4,86*
SF	64,8 ± 5,41	68,8 ± 6,28	60,4 ± 9,54	25,0 ± 23,38*	68,2 ± 5,33*
RE	70,2 ± 6,63	75,0 ± 8,55	64,8 ± 10,91	11,1 ± 13,60	75,2 ± 6,46*
MH	56,1 ± 4,75	63,6 ± 5,31	47,8 ± 8,15*	14,7 ± 13,37*	59,7 ± 4,62*
PH	41,2 ± 1,80	42,1 ± 2,34	40,3 ± 5,16	37,4 ± 6,56	41,6 ± 1,91
MHs	43,9 ± 2,32	46,7 ± 2,46	40,8 ± 4,18	20,2 ± 9,51*	45,9 ± 2,13*

Примечание. \* — достоверность ( $p < 0,05$ ) по отношению к предыдущей группе больных.

Это, по-видимому, связано с тем, что с возрастом присоединяется сопутствующая соматическая патология, оказывающая негативное влияние на качество жизни. Данная тенденция сохраняется и в отношении психического компонента здоровья (MHs). В старшей возрастной группе он ниже на 12,7 %, а уровень эмоционального состояния на 13,6 %. Возможно, данная тенденция связана с меньшей психологической сопротивляемостью болезням у лиц старшего возраста.

После проведенного лечения физическое функционирование у больных с консервативным лечением стало на 65,3 % выше, чем у оперированных пациенток. Помимо этого, у оперированных пациенток в 4 раза ниже оказались показатели психического здоровья. По-видимому, это было обусловлено стрессом после перенесенной операции. Остальные показатели качества жизни также были ниже в группе оперированных больных. Общее состояние здоровья (GH) и уровень жизненной активности (VT) оперированных пациенток был ниже на 79,1 % и в 3,9 раза соответственно. Даже интенсивность испытываемой боли (BP) оказывала на 6,8 % меньшее влияние на качество жизни пациенток. Улучшение показателей физического состояния у пациенток после консервативного лечения связано, возможно, с тем, что в последнее время отмечается выраженная эффективность лекарственной терапии.

Анализируя данные таблицы 5.6, можно отметить, что показатели качества жизни у мужчин, соответствующие физическому компоненту здоровья (PH), снижаются в возрасте старше 45 лет, а показатели психического компонента здоровья (MHs), наоборот, возрастают в возрасте старше 45 лет.

В отличие от женщин, все показатели качества жизни психического и физического компонентов здоровья при оперативном лечении у мужчин выше, чем при консервативном. Однако в группе консервативного лечения показатели физического (PH) и психического компонента здоровья (MHs) находятся на одном уровне, а при оперативном лечении преобладает физический компонент здоровья, который выше психического на 21,2 %.

Таблица 5.6 — Показатели качества жизни при язвенном колите у мужчин

Показатели качества жизни	Общая группа	Возраст, лет		Вид лечения	
		до 45	старше 45	оперативное	консервативное
N	42	26	16	7	35
PF	80,5 ± 3,16	83,5 ± 4,27	75,6 ± 4,82	85,0 ± 3,12	79,6 ± 3,75
RP	53,6 ± 6,52	56,7 ± 8,55	48,4 ± 10,92	64,3 ± 12,99	51,4 ± 7,46
BP	74,6 ± 4,56	76,4 ± 6,24	71,7 ± 7,07	88,0 ± 7,94	71,9 ± 5,19
GH	56,4 ± 2,96	61,3 ± 3,75	48,3 ± 4,52	61,7 ± 6,55	55,3 ± 3,35
VT	63,5 ± 3,48	62,5 ± 4,734	65,0 ± 5,48	82,9 ± 4,39	59,6 ± 3,78
SF	77,1 ± 3,53	76,5 ± 4,75	78,1 ± 5,71	91,1 ± 5,68	74,3 ± 3,96
RE	69,5 ± 5,96	65,4 ± 7,66	70,8 ± 10,36	100,0 ± 0,00	60,9 ± 6,62
MH	71,7 ± 2,89	71,4 ± 4,00	72,2 ± 4,39	86,3 ± 3,17	68,8 ± 3,20
PH	45,5 ± 1,35	47,4 ± 1,77	42,5 ± 2,02	46,5 ± 2,54	45,3 ± 1,56
MHs	48,4 ± 1,72	47,3 ± 2,29	50,1 ± 2,77	59,0 ± 1,29	46,2 ± 1,85

Примечание. \* — достоверность ( $p < 0,05$ ) по отношению к предыдущей группе больных.

При анализе данных таблиц 5.5 и 5.6 становятся заметными различия между показателями качества жизни пациентов мужского и женского пола. Общее состояние здоровья (GH) и уровень жизненной активности (VT) оказались выше у пациентов мужского пола на 15,3 %, 28,2 % соответственно. В целом показатель психического компонента здоровья (MHs) на 10,2 % выше у мужчин.

В зависимости от протяженности воспалительного процесса самые низкие показатели наблюдались при левостороннем колите (таблица 5.7).

Таблица 5.7 — Показатели качества жизни при язвенном колите в зависимости от протяженности поражения толстой кишки

Показатели качества жизни	Протяженности поражения толстой кишки		
	проктит	левосторонний колит	тотальный колит
N	3	13	64
PF	70,0 ± 18,71	68,8 ± 8,96	76,7 ± 3,12
RP	58,3 ± 27,00	34,6 ± 13,35	51,6 ± 5,48
BP	67,7 ± 21,14	61,1 ± 3,46	71,0 ± 3,85
GH	47,3 ± 13,71	45,3 ± 5,54	54,6 ± 2,62
VT	55,0 ± 19,69	41,5 ± 7,98	60,0 ± 3,27
SF	75,0 ± 15,31	50,0 ± 8,71	75,4 ± 3,41
RE	100 ± 0,00	59,0 ± 12,04	69,3 ± 4,94
MH	65,3 ± 13,95	49,2 ± 7,19	67,3 ± 3,12
PH	40,8 ± 4,50	40,2 ± 3,70	44,3 ± 1,20
MHs	51,0 ± 7,07	39,1 ± 3,79	47,5 ± 1,57

Примечание. \* — достоверность ( $p < 0,05$ ) по отношению к предыдущей группе больных.

В частности, в сравнении с группой больных с тотальным колитом физическое функционирование (PF) снижено на 11,5 %, физический компонент здоровья (PH) на 10,2 %, психический компонент здоровья на 21,5 %. Можно предположить, что показанная тенденция в определенной степени связана с изменениями вегетативного гомеостаза.

## 5.2 Возможности прогнозирования течения язвенного колита

С этой целью использован метод логистической регрессии. Логистическая регрессия решает задачу анализа связи между несколькими независимыми переменными (называемыми также регрессорами или предикторами) и зависимой переменной. Также определяется взаимное влияние признаков и конкретный вклад каждой на групповое разделение. Для оценки качества моделей и отдельных предикторов, их вклада в разделение групп использовались регрессионные коэффициенты и такие показатели, как отношение шансов и 95 % доверительный интервал для отношения шансов по каждому предиктору. Весьма важными показателя-

ми являются стандартизованные регрессионные коэффициенты. Чем больше модуль такого коэффициента, тем сильнее его влияние на зависимую переменную. Направленность влияния каждого из предикторов на изучаемое явление оценивали по знаку коэффициента (плюс или минус): «+» отражал прямую направленность изменений между предиктором и прогнозируемым явлением; «-» обозначал обратную зависимость влияния фактора на исход прогнозируемого явления (т.е. уменьшение значения фактора увеличивало частоту прогнозируемого исхода). Другим важным показателем качества модели является коэффициент конкордации. Этот показатель равен доле наблюдений, правильно переклассифицированных в отдельные подгруппы зависимого показателя с помощью уравнения логистической регрессии. Чем ближе этот показатель к 100 %, тем выше качество данной модели. Для оценки статистической значимости всего уравнения в целом с помощью метода правдоподобия вычисляется статистика  $\chi^2$ . С помощью критерия Хосмера — Лемешова оценивается качество подгонки путём сравнения наблюдаемых частот и расчётных. В случае хорошего согласия имеем для этой статистики уровень значимости более 5 %. По результатам логистической регрессии составляем уравнение логистической регрессии, которое в общем виде выглядит следующим образом:

$$\text{Log} = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n,$$

где Log — зависимая переменная

a — константа;

$b_i$  — коэффициенты регрессионной функции;

$x_i$  — предикторы, переменные.

Для статистического анализа использовались программы STATISTICA StatSoft, Inc. (2014) (data analysis software system), version 12.5, и MedCalc® Statistical Software version 20.022 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021) в среде Windows.

Предлагаемая многофакторная система прогнозирования эффективности выбора метода лечения язвенного колита основана на учете таких значимых предикторов, как: пол пациента (П), анамнестические особенности (Ао), эндоскопическая ак-

тивность ( $\Delta a$ ), частота дефекаций ( $\Delta d$ ), закодированные данные остроты течения ( $\Delta o$ ). Поставленная цель достигается тем, что рассчитывают прогностический коэффициент эффективности консервативного и оперативного методов лечения язвенного колита (ПКмл), решая уравнение логистической регрессии по формуле:

$$\text{ПКмл} = \Pi \times \text{ЗнП}_1 - A_0 \times \text{ЗнП}_2 + \Delta a \times \text{ЗнП}_3 + \Delta d \times \text{ЗнП}_4 + \Delta o \times \text{ЗнП}_5 - K_{\text{он}},$$

где  $\text{ЗнП}_{1...5}$  — наблюдаемое значение для соответствующего образца переменной, а  $K_{\text{он}}$  — константа для данной совокупности.

Если прогностический коэффициент ниже или равен 0,7215, то прогнозируют высокую эффективность применения именно консервативного подхода в лечении язвенного колита, а если выше — то прогнозируют высокую эффективность применения именно оперативного лечения данной патологии.

Новизна предлагаемого решения заключается в том, что впервые у пациентов с язвенным колитом возможно прогнозировать эффективность вариантов методов лечения еще на раннем этапе для снижения вероятности рецидива заболевания и снижения риска развития осложнений, учитывая математически выделенные данные, оказывающие значимое влияние на результат лечения.

Результаты логистической регрессии позволили выделить ряд значимых предикторов, которые стали основой для системы выбора метода хирургического лечения. При этом модель обладала устойчивым уровнем значимости с  $p \leq 0,001$  и значениями статистик Cox & Snell  $R^2$  и Nagelkerke  $R^2$  на уровне 0,2178 и 0,4003 соответственно.

Построенная прогностическая модель позволяет судить, с какой вероятностью будет эффективен оперативный метод лечения, учитывая полученные значимые параметры.

Критерии согласия Хосмера — Лемешева при статистиках хи-квадрат 2,7689 и степенях свободы 8 оказался не значим ( $p = 0,948$ ). Прогностическая мощность модели (коэффициент конкордации) составила 87,92 %.

В дальнейшем с целью выявления возможной комбинации выделенных переменных построено регрессионное уравнение, на основании которого выверена одиночная аналитическая шкала прогностических значений с оптимальной ком-

бинацией между чувствительностью и специфичностью, определенных по последующей процедуре ROC-анализа (рисунок 5.3.1). Уровень значения данной модели статистически значимый ( $p < 0,0001$ ).

Критические операционные характеристики представлены в следующих таблицах 5.8–5.12.

Таблица 5.8 — Площадь под кривой ROC (AUC)

Площадь под кривой ROC (AUC)	0,792
Среднеквадратическая ошибка <sup>a</sup>	0,0211
Интервал доверия 95 % <sup>b</sup>	от 0,803 до 0,921
z-статистика	10,578
Уровень значимости P (площадь = 0,5)	< 0,0001

Таблица 5.9 — Операционные характеристики модели

Индекс Юдена J	0,7879
Интервал доверия 95 % <sup>a</sup>	от 0,5341 до 0,7233
Связанный критерий	< 0,721523129
Интервал доверия 95 % <sup>a</sup>	< 0,772134565 до < 0,9656429
Чувствительность	83,41
Специфичность	79,68

Таблица 5.10 — Оцененная специфичность при фиксированной чувствительности

Чувствительность	Специфичность	95 % CI <sup>a</sup>	Критерий
80,00	78,57	от 60,71 до 92,86	< 0,817566128
90,00	64,29	от 42,86 до 82,14	< 0,756591924
95,00	46,43	от 21,43 до 71,43	< 0,61159994
97,50	25,00	от 10,71 до 50,00	< 0,484805014
99,00	17,86	от 3,57 до 35,71	< 0,419225862

Таблица 5.11 — Значения критерия и координаты кривой ROC

Критерий	Чувствительность	95 % CI	Специфичность	95 % CI	+LR	95 % CI	-LR	95 % CI
< 0,772134565	88,46	82,9–92,7	67,86	47,6–84,1	2,75	1,6–4,7	0,17	0,1–0,3
< 0,785670635	84,62	78,5–89,5	67,86	47,6–84,1	2,63	1,5–4,5	0,23	0,1–0,3
< 0,798720328	84,62	78,5–89,5	75,00	55,1–89,3	3,38	1,8–6,4	0,21	0,1–0,3
< 0,807549528	81,32	74,9–86,7	75,00	55,1–89,3	3,25	1,7–6,2	0,25	0,2–0,4
< 0,810673129	81,32	74,9–86,7	78,57	59,0–91,7	3,79	1,9–7,7	0,24	0,2–0,3
< 0,83686123	74,73	67,8–80,9	78,57	59,0–91,7	3,49	1,7–7,1	0,32	0,2–0,4
< 0,838071529	74,73	67,8–80,9	82,14	63,1–93,9	4,18	1,9–9,3	0,31	0,2–0,4
< 0,892512962	67,58	60,3–74,3	82,14	63,1–93,9	3,78	1,7–8,4	0,39	0,3–0,5

Таблица 5.12 — Оцененная чувствительность при фиксированной специфичности

Специфичность	Чувствительность	95 % CI <sup>a</sup>	Критерий
80,00	74,73	от 49,41 до 88,46	< 0,83734535
90,00	57,14	от 41,21 до 74,18	< 0,933190272
95,00	51,10	от 36,45 до 63,74	< 0,959735349
97,50	49,45	от 0,00 до 0,00	< 0,964194352
99,00	49,45	от 0,00 до 0,00	< 0,965063481

Графическое отражение модели представлено на рисунке 13.

На основании математической обработки получен набор оптимальных признаков и сформирован способ прогнозирования эффективности различных методов лечения язвенного колита. Как показал анализ летальных исходов, при хирургическом лечении язвенного колита наиболее максимальная летальность отмечалась при тяжелой атаке данного заболевания. Своевременное прогнозирование ее развития при появлении показаний к оперативному лечению, безусловно, будет способствовать оптимизации конкретных сроков для хирургической агрессии со всеми вытекающими последствиями. В связи с этим дальнейшие исследования были связаны с реализацией данного направления.

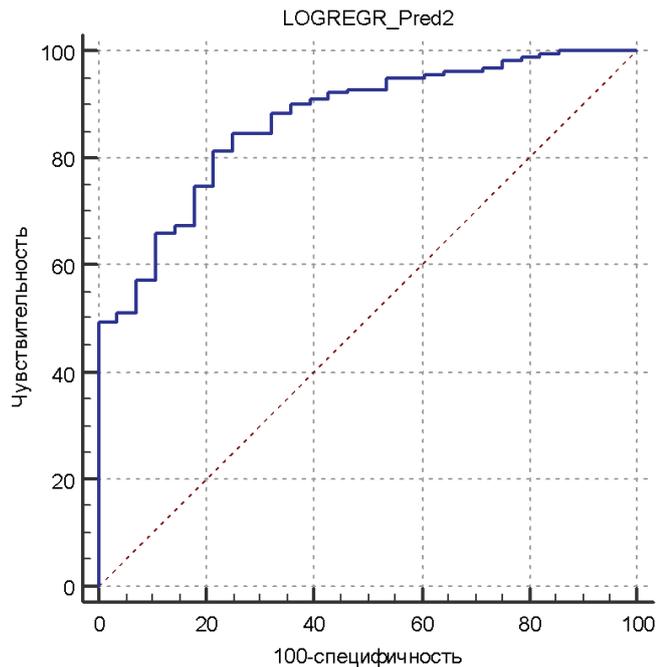


Рисунок 5 — ROC-кривая прогностической модели

Вероятностное оценивание тяжелой атаки язвенного колита проведено с учетом последовательных процедур выделения учитываемых переменных, нашедших свое отражение в первичной базе данных. Вначале реестровый учет прошли значимо различающиеся между собой данные. Затем был проведен анализ зависимостей учитываемых переменных и факта тяжелой атаки язвенного колита. После чего процедурой кросс-проверки были выделены те переменные, которые достоверно различались между исследуемыми группами и в тоже время были значимо связаны с фактом атаки. Эти данные и легли в основу первичной регрессионной модели. Для построения прогностической модели применялась логистическая регрессия. По результатам последовательных редукционных моментов была сформирована совокупность набора переменных значимо указывающих, при мультипликативном взаимодействии, на вероятность тяжелой атаки язвенного колита. Предлагаемая многофакторная система прогнозирования вероятности тяжелой атаки язвенного колита, основана учете таких значимых предикторов как: пол пациента (П), возраст на момент первой атаки (Вз), эндоскопическая активность (Эа), индекс массы тела (Имт), ген, кодирующий интерлейкин-6 «IL6» по гомозиготному варианту G174G (IL6/G174G), закодированные данные остроты течения

(Oст), ген, кодирующий фактор роста эндотелия сосудов «VEGFA» по гомозиготному варианту C634C (VEGFA/C634C), наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки (Oяд). Поставленная цель достигается тем, что рассчитывают прогностический коэффициент вероятности тяжелой атаки язвенного колита (ПКта) решая уравнение логистической регрессии по формуле:

$$\text{ПКта} = \Pi \times \text{ЗнП1} + \text{Вз} \times \text{ЗнП2} + \text{Эа} \times \text{ЗнП3} + \text{Имт} \times \text{ЗнП4} + \text{IL6/G174G} \times \text{ЗнП5} + \text{Oст} \times \text{ЗнП6} + \text{VEGFA/C634C} \times \text{ЗнП7} + \text{Oяд} \times \text{ЗнП7} + \text{Кон},$$

где ЗнП1...5 — наблюдаемое значение для соответствующего образца переменной, а Кон — константа для данной совокупности.

Если прогностический коэффициент ниже или равен 0,5942, то прогнозируют низкую вероятность тяжелой атаки язвенного колита, а если выше — то прогнозируют высокую вероятность тяжелой атаки язвенного колита.

Проведенное оценивание качества модели показало достоверность с  $p \leq 0,05$  значений статистик Cox & Snell  $R^2$  и Nagelkerke  $R^2$  (0,4722 и 0,6564 соответственно). Коэффициент конкордации оказался равен 78,18 %. При этом чувствительность (Se) и специфичность (Sp) вероятностной модели, при оптимальных координатах точки отсечения, составили: Se = 83,34 и Sp = 71,53.

Внедрение в клинику полученных результатов прогнозирования течения язвенного колита подтвердила их целесообразность. С момента создания модели прогнозирования оперировано 4 больных с тотальным поражением толстой кишки в возрасте от 32 до 65 лет, у которых прогнозировалось развитие тяжелой атаки. Все они были оперированы до ее появления. Во всех случаях была выполнена субтотальная колэктомия с благоприятным исходом. По-видимому, разработанные для прогнозирования клинические и генетические критерии могут являться основой для персонафицированного лечения данного контингента больных.

## **Заключение главе 5**

При анализе качества жизни у 80 пациентов с язвенным колитом на протяжении 30 лет установлено, что качество жизни пациентов определяется временем с момента начала заболевания, характером лечебных мероприятий, течением заболевания, возрастом и полом больных, протяженностью патологического процесса.

Показатели физической активности при длительности заболевания 11-20 лет на 15,4 % выше, чем при длительности от 6 до 10 лет. В те же сроки уровень ролевого функционирования возрастает на 38,6 %, а социального на 5,2 %. Уровни психического здоровья и эмоционального состояния возрастают на 4,3 % и 42,6 % соответственно при длительности заболевания от 11 до 20 лет.

Общее состояние здоровья и уровень жизненной активности оказались выше у пациентов мужского пола на 15,3 %, 28,2 % соответственно. Однако уровень эмоционального состояния выше на 1 % у пациентов женского пола, что, по-видимому, связано с большей стрессоустойчивостью. В целом, показатель психического компонента здоровья на 10,2 % выше у мужчин.

В группе больных с операцией в анамнезе физическое функционирование и эмоциональное состояние снижались соответственно на 9,2 % и 10,2 %. В то же время общее состояние здоровья и уровень жизненной активности после операции увеличивались, но не существенно.

При прогнозировании течения язвенного колита выявлены наиболее значимые неуправляемые факторы риска: пол пациента (П), возраст на момент первой атаки (Вз), эндоскопическая активность (Эа), индекс массы тела (Имт), ген, кодирующий интерлейкин-6 «IL6» по гомозиготному варианту G174G (IL6/G174G), закодированные данные остроты течения (Ост), ген, кодирующий фактор роста эндотелия сосудов «VEGFA» по гомозиготному варианту C634C (VEGFA/C634C), наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки (Ояд).

Если прогностический коэффициент ниже или равен 0,5942, то прогнозируют низкую вероятность тяжелой атаки язвенного колита, а если выше — то прогнозируют высокую вероятность тяжелой атаки язвенного колита. Коэффициент конкордации оказался равен 78,18 %. При этом чувствительность (Se) и специфичность (Sp) вероятностной модели, при оптимальных координатах точки отсечения, составили: Se = 83,34 и Sp = 71,53.

Данный метод прогнозирования в клинической практике позал свою надежность и доставность.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире общее количество больных, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника, составляет около 5 млн человек [Burisch J. et al., 2015]. Заболеваемость язвенным колитом увеличивается на Западе в последнюю половину 20-го века [Molodecky N.A. et al., 2012; Kaplan G.G. et al., 2017]. Также прослеживается тенденция к росту заболеваемости и распространенности заболевания в странах Латинской Америки, Азии и Восточной Европы [Yang S.K. et al., 2000; Appleyard C.B. et al., 2004; Lakatos L. et al., 2004; Frolkis A. et al., 2013; Kaplan G.G. et al., 2015; Kaplan G.G. et al., 2016; Kaplan G.G. et al., 2017; Yamamoto-Furusho J.K., 2017].

Данные о заболеваемости и распространенности язвенного колита в Российской Федерации ограничены (Белоусова Е.А. и соавт., , 2018). В настоящее время, по данным Государственного Научного Центра Колопроктологии, заболеваемость язвенным колитом составляет 0,6 до 24,3 на 100 000 человек, распространенность достигает 505 на 100 000 человек.

Однако, несмотря на актуальность проблемы и ее социальную значимость, многие вопросы клинического течения данного заболевания, к сожалению, еще далеки от своего окончательного решения. Эти моменты явились отправными для выполнения настоящего исследования.

Основу работы составили клинические наблюдения и специально проведенные исследования у 144 больных с язвенным колитом, которые были госпитализированы в колопроктологические, гастроэнтерологические и хирургические отделения в Ярославской, Вологодской, Костромской и Ивановской областях в период с 2001 г. по 2020 г. Диагноз «Язвенный колит» ставился на основании комплексной оценки клинических проявлений, данных ультразвукового исследования, колоноскопии, лапароскопии, хирургического пособия, морфологических исследований, а также с учетом мониторинга течения заболевания у гастроэнтеролога и хирурга после выписки больных из стационара. При этом, принимались

во внимание существующие клинические рекомендации. Среди обследованных было 67 женщин (46,5 %) и 77 мужчин (53,5 %). Возраст пациентов варьировал от 14 до 87 лет и в среднем составил 45 лет. Наибольшая частота заболевания приходилась на возраст от 31 года до 60 лет (91 пациент, 63,1 %). В старшей возрастной группе (возраст более 60 лет) клинические проявления наблюдались только у 24 пациентов (16,8 %). Более чем в 20 % случаев заболевание развивалось у пациентов молодого возраста. В подавляющем большинстве случаев продолжительность заболевания не превышала 5 лет (61,81 %). В зависимости от тяжести заболевания, легкая степень наблюдалась в 27,78 %, средняя в 43,06 % и тяжелая степень тяжести в 29,17 % случаев (классификация Truelove — Witts 1955). Острое течение заболевания имело место в 31,94 %, хроническое непрерывное в 36,81 % и хроническое рецидивирующее в 31,25 % наблюдений. При оценке активности заболевания по эндоскопической классификации Schroeder (1987), минимальная активность выявлена в 31,45 %, умеренная в 37,10 % и выраженная в 31,45 % случаев. По локализации патологического процесса преимущественное поражение прямой кишки наблюдалось только у 10 (6,9 %), левой половины у 31 (21,5 %) и тотальное поражение толстой кишки у 103 (71,6 %) больных. Всем больным проводилось консервативное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, а также с учетом тяжести атаки язвенного колита. Только консервативное лечение проведено у 76 больных в возрасте от 19 до 83 лет. Хирургическое лечение выполнено у 68 пациентов, или 47,2 % всех обследованных больных. Объем оперативного вмешательства определялся протяженностью воспалительного процесса и сводился к удалению пораженной толстой кишки. Летальные исходы у 19 больных (27,9 %) и были связаны в основном с прогрессирующей исходной полиорганной недостаточностью. У больных с летальным исходом преобладало острое течение заболевания и тотальное поражение толстой кишки 13 (27,1 %) больных, с наличием тяжелой атаки 12 (30,0 %) больных.

Методы исследования были направлены, прежде всего, на выявление нарушений со стороны витальных функций организма. Спектр клинических проявлений при язвенном колите весьма разнообразен. Ведущим клиническим симпто-

мом является диарея, которая выявлена в 81 % случаев всех больных. Следующим по частоте признаком является кровь в стуле, которая появляется на фоне диареи более чем в 69 % случаев. Кратность диареи в течение суток может достигать 8-10 раз. На этом фоне у 57 % больных развиваются слабость, недомогание, а в 58 % случаев появляются боли в животе. Следует отметить, что частота лихорадки относительно невелика (23,6 %), так же как тошноты и рвоты (9,9 %). Весьма важным клиническим симптомом является снижение веса (14,8 %), по-видимому, как результат длительно существующей дисфункции стула. В группе больных, которым в дальнейшем потребовалось оперативное лечение, частота диареи увеличилась на 11 %, мелены на 17 %, лихорадки на 304 %, тошноты и рвоты более чем в 3 раза. В зависимости от тяжести атаки язвенного колита появляется отчетливая закономерность к повышению частоты симптомов при прогрессировании воспалительного процесса. В частности, частота болевого синдрома при тяжелой атаке язвенного колита по сравнению со среднетяжелой возрастает на 6,1 %, тошноты и рвоты в 3 раза, лихорадки в 3,2 раза, диареи на 11,5 %, мелены на 25,6 %, слабости и недомогания в 1,5 раза и снижение массы тела на 49 %. При поражении только прямой кишки во всех случаях имеет место диарея, а мелена проявляется у половины больных. При вовлечении в процесс левого фланга толстой кишки частота диареи снижается до 83 %. Однако мелена, развивается более чем у 75 % больных, а болевой синдром в 72,5 % случаев.

Изменения в общем спектре крови проявились в основном при прогрессировании заболевания. При тяжелом течении заболевания по сравнению с легкой степенью тяжести уровень гемоглобина уменьшился на 26,5 % ( $p < 0,05$ ), общего белка на 26,1 % калия на 12,8 % ( $p < 0,05$ ) при относительной стабильности хлоридов и натрия. Необходимо отметить, что выявленные нарушения развились на фоне появления и нарастания интоксикации. В общей группе больных уровень лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) составил в среднем  $2,335 \pm 0,05$  усл. ед. При прогрессировании патологического процесса отмечается его повышение более чем в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). При оценке показателей гемодинамики изменения были довольно существенные. Уровень систолического объема сердца (СОС) уве-

личился в среднем до  $110,1 \pm 1,75$  мл, минутный объем сердца (МОС) до  $6603,5 \pm 104,96$  мл на фоне снижения периферического сосудистого сопротивления (ПСС) более чем в 3,6 раза ( $568,9 \pm 12,27$  дин/с/см<sup>-5</sup>). Вместе с тем изменения со стороны вегетативного гомеостаза были довольно значительные. В общей группе больных показатели вариационной пульсометрии были следующие: Мода (Мо  $0,79 \pm 0,016$  с), амплитуда моды (АМо  $66,1 \pm 1,3$  %), вариационный размах (ΔХ  $0,08 \pm 0,008$  с), индекс напряжения (ИН  $848,7 \pm 54,79$  усл.ед)

Выявленные морфологические изменения привели нас к необходимости изучения в периферической крови содержания гидроксипролина как маркера функционального состояния соединительной ткани. Установлено, что при язвенном колите отмечается снижение в плазме крови гидроксипролина до  $15,9 \pm 0,97$  мкмоль/л или на 11,1 % по сравнению с контролем. В зависимости от течения заболевания достоверность различий имела место при средней степени тяжести  $17,0 \pm 1,33$  мкмоль/л. Полученные данные дают основания считать, что при язвенном колите активность биодegradации коллагена незначительная.

При проведении генетических исследований установлено, что мутации гена, кодирующего интерлейкин-6 (IL6) по гомозиготному варианту G174G встречались с частотой 24 %, мутации гена, кодирующего фактор роста эндотелия сосудов (VEGFA) по гомозиготному варианту C634C встречались с частотой 12 %. Мутаций в гене, кодирующим фактор некроза опухоли (TNFα) в исследуемой группе выявлено не было. В группе сравнения мутаций исследуемых генов выявлено не было. Согласно полученным данным, мутации в исследуемых генах наблюдались чаще у мужчин (42,9 %), чем у женщин (27,7 %).

Полиморфный вариант G174G гена IL-6 ассоциирован с тотальным поражением толстой кишки. Напротив, вариант C634C гена VEGFA связан с локализацией воспаления в левых отделах толстой кишки. При хроническом рецидивирующем течении язвенного колита частота полиморфизма гена IL-6 достигала 57,1 %, а гена VEGFA — 21,4 %. При хроническом непрерывном и остром течении частота мутаций исследуемых генов была значительно ниже.

Мутация гена IL6 в равной степени встречаются среди групп больных, которым была выполнена операция и пациентов после консервативного лечения. Полиморфный вариант С634С гена VEGFA ассоциирован с повышенным риском оперативного лечения, потому как частота его мутаций в группе больных с операцией в анамнезе (37,5 %) более, чем в 5 раз выше, в сравнении с группой больных после консервативного лечения (7,1 %).

Интегральным показателем общего состояния больных при язвенном колите, безусловно, является уровень их качества жизни. При анализе качества жизни у 80 пациентов с данным заболеванием на протяжении 30 лет установлено, что качество жизни пациентов определяется течением заболевания, его длительностью, характером лечебных мероприятий, возрастом и полом больных, а также локализацией патологического процесса. Показатели физической активности при минимальной активности на 26,9 %, выше, чем при выраженной степени активности. Таким же образом уменьшается уровень ролевого (на 49,8 %) и социального (на 34,7 %) функционирования, обусловленные физическим состоянием. При уменьшении эндоскопической активности заболевания со временем улучшается психологический статус пациентов. Так уровни психического здоровья возрастают на 16,8 %. Что касается вида проведенного лечения, физическое функционирование на 4,2 % выше у больных после консервативного лечения, чем у оперированных пациентов. Помимо этого, у оперированных пациентов оказались ниже на 5,25 % показатели физического компонента здоровья, обусловленные, по-видимому, стрессом после перенесенной операции. Однако, показатели психического компонента здоровья оказались выше на 9,2 % у больных после хирургического лечения. Показатель интенсивности боли преобладал на 17,2 % у больных после оперативного лечения.

Для улучшения результатов лечения язвенного колита, безусловно важное значение имеет прогнозирование течения заболевания. Это позволяет своевременно назначать превентивную терапию и тем самым уменьшить возможность рецидива заболевания, а при показаниях к оперативному лечению выполнить хирургическое пособие в более благоприятном периоде. В этой связи проведено ис-

следование с использованием методов многомерной статистики. С этой целью был использован метод логической регрессии.

Примененная многофакторная система прогнозирования эффективности выбора метода лечения язвенного колита, была основана на учете таких значимых предикторов как: пол пациента (П), анамнестические особенности (Ао), эндоскопическая активность (Эа), частота дефекаций (Чд), закодированные данные остроты течения (Ост). Поставленная цель достигается тем, что рассчитывают прогностический коэффициент эффективности консервативного и оперативного методов лечения язвенного колита (ПКмл) решая уравнение логистической регрессии по формуле:

$$\text{ПКмл} = \text{П} \times \text{ЗнП}_1 - \text{Ао} \times \text{ЗнП}_2 + \text{Эа} \times \text{ЗнП}_3 + \text{Чд} \times \text{ЗнП}_4 + \text{Ост} \times \text{ЗнП}_5 - \text{Кон},$$

где  $\text{ЗнП}_{1...5}$  — наблюдаемое значение для соответствующего образца переменной, а Кон — константа для данной совокупности.

Если прогностический коэффициент ниже или равен 0,7215, то прогнозируют высокую эффективность применения именно консервативного подхода в лечении язвенного колита, а если выше — то прогнозируют высокую эффективность применения именно оперативного лечения данной патологии. Как показал анализ летальных исходов, при хирургическом лечении язвенного колита наиболее максимальная летальность отмечалась при тяжелой атаке данного заболевания. Своевременное прогнозирование ее развития при появлении показаний к оперативному лечению, безусловно, будет способствовать оптимизации конкретных сроков для хирургической агрессии со всеми вытекающими последствиями. В связи с этим дальнейшие исследования были связаны с реализацией данного направления. Предлагаемая многофакторная система прогнозирования вероятности тяжелой атаки язвенного колита, была основана на учете таких значимых предикторов как: пол пациента (П), возраст на момент первой атаки (Вз), эндоскопическая активность (Эа), индекс массы тела (Имт), ген, кодирующий интерлейкин-6 «IL6» по гомозиготному варианту G174G (IL6/G174G), закодированные данные остроты течения (Ост), ген, кодирующий фактор роста эндотелия сосудов «VEGFA» по гомозиготному варианту C634C (VEGFA/C634C), наличие обшир-

ных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки (Ояд). Поставленная цель достигается тем, что рассчитывают прогностический коэффициент вероятность тяжелой атаки язвенного колита (ПКта) решая уравнение логистической регрессии по формуле:

$$\text{ПКта} = \text{П} \times \text{ЗнП1} + \text{Вз} \times \text{ЗнП2} + \text{Эа} \times \text{ЗнП3} + \text{Имт} \times \text{ЗнП4} + \text{IL6/G174G} \times \\ \times \text{ЗнП5} + \text{Ост} \times \text{ЗнП6} + \text{VEGFA / C634C} \times \text{ЗнП7} + \text{Ояд} \times \text{ЗнП7} + \text{Кон},$$

где ЗнП1...5 — наблюдаемое значение для соответствующего образца переменной, а Кон — константа для данной совокупности.

Если прогностический коэффициент ниже или равен 0,5942, то прогнозируют низкую вероятность тяжелой атаки язвенного колита, а если выше — то прогнозируют высокую вероятность тяжелой атаки язвенного колита.

Внедрение в клинику полученных результатов прогнозирования течения язвенного колита подтвердила их целесообразность. С момента создания модели прогнозирования оперировано 4 больных с тотальным поражением толстой кишки в возрасте от 32 до 65 лет, у которых прогнозировалось развитие тяжелой атаки. Все они были оперированы до ее появления. Во всех случаях была выполнена субтотальная колэктомия с благоприятным исходом.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Преспективным направлением в лечении данной проблемы в определенной степени будет совершенствование генетического тестирования. Разработка этого направления, по-видимому, будет являться основанием для более оптимального персонафицированного подхода в комплексной терапии данного контингента больных. Изложенные моменты, по-видимому, можно квалифицировать как предпосылки для разработки новых лекарственных препаратов, применение которых позволит значительно снизить частоту хирургической активности при язвенном колите.

## ВЫВОДЫ

1. Количество пациентов с язвенным колитом в профильных отделениях стационаров неуклонно возрастает. В возрастном аспекте преобладают больные от 20 до 50 лет. Тотальное поражение толстой кишки превышает 73 %.
2. Ведущим клиническим симптомом при язвенном колите является диарея (81 %) и мелена (68 %). Частота болевого синдрома (58 %) и лихорадка (23,6 %) возрастает при прогрессировании заболевания и локализации воспаления в левой половине толстой кишки. Выраженность клинических проявлений сопровождается развитием анемии, гипопроотеинемии, интоксикации и нарушением центральной гемодинамики.
3. При язвенном колите симпатическая активность повышается. Степень нарушения определяется тяжестью заболевания и протяженностью воспалительного процесса. В этих случаях индекс напряжения возрастает на 6,2–16 %, максимальные значения наблюдаются после субтотальной колэктомии.
4. У больных с язвенным колитом частота полиморфизма гена IL6 ассоциируется с тотальным поражением толстой кишки и хроническим рецидивирующим течением заболевания. Полиморфный вариант гена VEGFA ассоциирован с повышением риска оперативного вмешательства. Наибольшая частота мутаций наблюдается в острой стадии на фоне высокой симпатической активности.
5. Качество жизни при язвенном колите определяется тяжестью и течением заболевания, его продолжительностью и методом лечения. Позитивная динамика со стороны физической составляющей которая наиболее выраженная через 5 лет после заболевания при хроническом рецидивирующем течении у больных консервативным лечением. Физическая составляющая после хирургического пособия значительно снижается (на 5,25 %).
6. Уровень послеоперационной летальности при язвенном колите определяется степенью прогрессирования патологического процесса. Максимальная частота неблагоприятных исходов наблюдается при тяжелой атаке забо-

левания. Объем оперативного пособия в этих случаях решающего влияния не оказывает.

7. При прогнозировании показаний к плановой операции при язвенном колите наиболее значимыми критериями являются пол пациента, длительность заболевания, эндоскопическая активность воспаления и частота дефекаций. Для прогнозирования прогрессирования заболевания дополнительными критериями являются индекс массы тела, а также гены, кодирующие интерлейкин-6 и фактор роста эндотелия сосудов по гомозиготному варианту. Чувствительность и специфичность метода логистической регрессии превышает 83 % и 77 %.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Диагностика при тяжелой атаке язвенного колита базируется на комплексной оценке клинических проявлений, ультразвукового исследования желудочно-кишечного тракта, лапароскопии, а при наличии показаний — колоноскопии. При выполнении хирургического пособия дополнительными отправными данными являются результаты морфологического исследования.
2. Использование персонализированного подхода при язвенном колите с учетом генетического полиморфизма позволяет предположить формирование хронического процесса и частоту рецидивов заболевания.
3. После окончания курса лечения пациентов с язвенным колитом в колопроктологическом стационаре необходимо их наблюдение в амбулаторных условиях у гастроэнтеролога совместно с хирургом.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- МОС — минутный объем сердца
- ПСС — периферическое сосудистое сопротивление
- СО — систолический объем
- СОС — секундный объем сердца
- BP — интенсивность боли (Bodily pain)
- GH — общее состояние здоровья (General Health)
- Mh — психическое здоровье (Mental Health – МН)
- PF — физическое функционирование (Physical Functioning)
- PH — физический компонент здоровья
- RE — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional)
- RP — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role- Physical Functioning)
- SF — социальное функционирование (Social Functioning)
- VT — жизненная активность (Vitality)
- МН — психологический компонент здоровья

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдулхаков, С.Р. Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению / С.Р. Абдулхаков, Р.А. Абдулхаков // Вестн. соврем. клинич. медицины. — 2009. — Т. 2, вып. 1. — С. 32–41.
2. Александров, Т.Л. Влияние цитомегаловирусной инфекции на течение язвенного колита средней и тяжелой степени / Т.Л. Александров, Б.А. Нанаева, Т.А. Баранова // Колопроктология. — 2021. — Т. 20, № 3 (77). — С. 28–34. — DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-3-28-34. — EDN SISMHO.
3. Анализ демографических и клинических особенностей пациентов с язвенным колитом и выбор тактики хирургического лечения язвенного колита / А.Э. Рустамов, Д.В. Эшмуродова, Ф.М. Исмаилов [и др.] // От фундаментальных знаний «к тонкому владению скальпелем», посвященная памяти профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого : сборник научных трудов по материалам II Международной научно-практической конференции. — Курск : Курский государственный медицинский университет, 2021. — С. 48–49.
4. Анализ лабораторных показателей активности язвенного колита у больных / А.В. Ткачев, Л.С. Мкртчян, К.Е. Мазовка [и др.] // Колопроктология. — 2020. — Т. 19, № 1 (73). — С. 40. — EDN CVZXRY.
5. Анализ полиморфизма генов NOD2/ CARD15 и TNF $\alpha$  у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта / Ю.А. Насыхова, Н.В. Семенов, А.Г. Харитонов [и др.] // Молекулярная медицина. — 2010. — № 3. — С. 32–37. — EDN MTZCAB.
6. Архипова, О.В. Эндоскопическая диагностика дисплазии слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с язвенным колитом / О.В. Архипова // Доказательная гастроэнтерология. — 2020. — № 1. — С. 68–76.
7. Ачкасов, С.И. Резервуариты после формирования тазовых тонкокишечных резервуаров у больных язвенным колитом / С.И. Ачкасов, О.И. Сушков,

- А.Э. Куликов // Колопроктология. — 2018. — № 2 (64). — С. 48. — EDN XWTKQR.
8. Баевский, Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2001. — № 3. — С. 108–127. — EDN VWTHLT.
  9. Белоусова, Е.А. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения / Е.А. Белоусова, Н.В. Никитина, О.М. Цодикова // Фарматека. — 2013. — № 2. — С. 42–46.
  10. Белоусова, Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е.А. Белоусова. — Тверь : Триада, 2002. — 128 с.
  11. Болотова, Е.В. Современные представления о механизмах развития и предикторах тяжести язвенного колита / Е.В. Болотова, К.А. Юмукян, А.В. Дудникова // Доктор.Ру. — 2019. — № 2. — С. 34–39.
  12. Борисова, Р.П. Изменение показателей крови при неспецифическом язвенном колите / Р.П. Борисова // Меридиан. — 2020. — № 13. — С. 105–107.
  13. Борота, А.А. Определение показаний к реконструктивно-восстановительному хирургическому лечению осложненных форм язвенного колита (обзор литературы) / А.А. Борота // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2021. — Т. 30, № 4. — С. 381–387. — EDN WXXUYP.
  14. Буданов, К.Е. Микробиологическое исследование биоптатов стенки толстой кишки у больных с язвенным колитом / К.Е. Буданов, Ю.Д. Борисенко // Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты: сборник материалов. — Самара : ООО «Офорт», 2018. — С. 68.
  15. Валуйских, Е.Ю. Влияние генетических и средовых факторов на клинические проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит): диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Внутренние болезни»: 14.01.04 / Е.Ю. Валуйских. — Новосибирск, 2012. — 145 с. — EDN SUKDLH.

16. Вариант формирования резервуарного илеоректального анастомоза при хирургическом лечении язвенного колита / А.В. Борота, А.А. Борота, А.П. Кухто, Н.К. Базиян-Кухто // Колопроктология. — 2019. — № 3. — С. 79.
17. Вахрушев, Я.М. Комплексная клинико-функциональная оценка тонкой кишки при метаболическом синдроме / Я.М. Вахрушев, М.В. Ляпина // Архивъ внутренней медицины. — 2015. — № 3. — С. 3–9.
18. Веселкова, Е.А. Сравнительный анализ психологических особенностей личности при язвенном колите и сердечно-сосудистых заболеваниях / Е.А. Веселкова, Е.А. Кожевникова // Актуальные научные исследования в современном мире. — 2021. — № 1–7 (69). — С. 87–90. — EDN WFCBFL.
19. Влияние алиментарного фактора на развитие язвенного колита / Г.Р. Бикбаева, М.А. Ливзан [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2019. — № 2. — С. 24–27.
20. Влияние миелопептидов на генерацию активных форм кислорода и продукцию IL-1b и TNF-а клетками периферической крови / В.А. Черешнев, Л.С. Мазунина, С.В. Гейн [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2012. — Т. 56, № 1. — С. 19–22. — EDN PUZJEV.
21. Влияние особенностей современного образа жизни на возникновение язвенного колита / Г.Р. Бикбаева, М.А. Ливзан, В.И. Совалкин [и др.] // Архивъ внутренней медицины. — 2019. — Т. 9, № 3 (47). — С. 188–193. — DOI 10.20514/2226-6704-2019-9-3-188-193. — EDN MTWJCV.
22. Влияние пола пациентов, подлежащих оперативному лечению, на течение язвенного колита / О.Г. Дыбов, А.В. Воробей, И.А. Хаджи Исмаил, А.М. Старостин // Здоровоохранение (Минск). — 2022. — № 6 (903). — С. 59–63. — EDN LMUUFХ.
23. Влияние полиморфизма гена васкулоэндотелиального фактора роста VEGFA — 634G/C (rs 2010963) на прогрессирование язвенного колита / Ю.И. Третьякова, И.А. Булатова, А.П. Щекотова, А.А. Кривцов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2018. — № 8. — С. 78–83.

24. Вопросы ранней морфологической диагностики колоректального рака на фоне язвенного колита / А.А. Мадалиев, С.Н. Наврузов, Д.А. Нишанов [и др.] // Клиническая и экспериментальная онкология. — 2020. — № 3. — С. 23–27. — EDN OSYKML.
25. Воробьев, Г.И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Г.И. Воробьев, И.Л. Халиф. — Москва : Миклюш, 2008. — 400 с.
26. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга / И.Е. Хатьков, А.И. Парфенов, О.В. Князев [и др.]. — Москва : Вита-ПРЕСС, 2017. — 120 с.
27. Генетические аспекты функционирования лимфоидных клеток при заболеваниях воспалительного генеза / В.И. Коненков, А.В. Шевченко, О.В. Голованова [и др.] // Лимфология. — Новосибирск, 2012. — С. 536–560. — EDN QAQBLLP.
28. Генные сети / Н.А. Колчанов, Е.В. Игнатъева, О.А. Подколотная [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. — 2013. — Т. 17, № 4–2. — С. 833–850. — EDN RVGWJJ.
29. Гипотеза истощения биома и язвенный колит — есть ли связь? / Г.Р. Бикбаева, М.А. Ливзан, Д.В. Турчанинов, Т.В. Третьякова // Профилактическая медицина. — 2020. — Т. 23, № 6–2. — С. 52–56. — DOI: 10.17116/profmed20202306252. — EDN FBWYIK.
30. Головенко, О.В. Современные принципы консервативного лечения легкой и среднетяжелой форм язвенного колита / О.В. Головенко // Лечащий врач. — 2022. — Т. 25, № 11. — С. 82–89. — DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.014. — EDN ZBOGQK.
31. Гребенев, А.Л. Болезни кишечника: Современные достижения в диагностике и терапии / А.Л. Гребенев, Л.П. Мягкова. — Москва : Медицина, 1994. — 396 с.
32. Григорьева, Г.А. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника / Г.А. Григорьева, Н.Ю. Мешалкина // Фарматека. — 2011. — № 15. — С. 44–49.

33. Давыдова, О.Е. Язвенный колит — особенности диагностики и лечения / О.Е. Давыдова, П.С. Андреев, С.Е. Каторкин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2017. — № 1. — С. 76-76.
34. Диагностика воспалительных заболеваний кишечника и их осложнений с использованием современных эндоскопических методов исследования: учебно-методическое пособие / А.А. Титаева, С.Г. Терещенко, Е.А. Белоусова [и др.]. — Москва : ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 2022. — С. 24. — EDN OQMAUQ.
35. Динамика провоспалительных цитокинов у больных язвенным колитом на фоне биологической терапии ведолизумабом и инфликсимабом / О.В. Князев, А.В. Каграманова, А.А. Лищинская [и др.] // Колопроктология. — 2020. — Т. 19, № 1 (73). — С. 36. — EDN AAKKEEX.
36. Достижение гистологической ремиссии язвенного колита при комбинированной антицитокиновой и клеточной терапии / О.В. Князев [и др.] // Терапевтический архив. — 2021. — № 12. — С. 1435–1442.
37. Заболотских, И.Б. Расчетные методы контроля гемодинамики в абдоминальной хирургии / И.Б. Заболотских, А.Б. Шевырев, И.А. Станченко // Вестник интенсивной терапии. — 1998. — № 4. — С. 6–8. — EDN TTENNN.
38. Завертяева, Д.С. Трудный диагноз: от язвенного колита к болезни Крона. Актуальные вопросы педиатрии: материалы краевой научно-практической конференции / Д.С. Завертяева, О.П. Яковлева. — Пермь : Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, 2020. — С. 79–82.
39. Зеленова, Л.Ю. Роль образования в посткризисном развитии: научные исследования и психолого-педагогическое сопровождение / Л.Ю. Зеленова // Теоретический анализ исследований психологических особенностей у пациентов с неспецифическим язвенным колитом: сборник научных статей. — Челябинск : ООО «Печатный двор», 2022. — С. 75–79.

40. Значение фекального кальпротектина в мониторинге активности воспалительных заболеваний кишечника / О.В. Князев, А.В. Каграманова, И.А. Корнеева [и др.] // Терапевтический архив. — 2019. — №91(4) — С. 75–79. — URL: DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000229 (дата обращения: 15.01.2023).
41. Зюбенко, М.А. Язвенный колит с увеитом у коморбидного больного / М.А. Зюбенко, И.Н. Куприянова, В.И. Флягина // Современные технологии в офтальмологии. — 2019. — № 4. — С. 112–115.
42. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шелыгин. — Колопроктология. — 2017. — № 1. — С. 6–30.
43. Изменение кишечного микробиома пациентов с язвенным колитом после трансплантации кишечной микробиоты / А.Ю. Тикунев, В.В. Морозов, А.Н. Швалов [и др.] // Биотехнология — медицине будущего: материалы Всероссийской мультikonференции с международным участием, Новосибирск, 29 июня 2019 г. — Новосибирск : ООО «Офсет-ТМ», 2019. — С. 112. — EDN EGHUBD.
44. Ишутина, И.Н. Терапевтические аспекты неспецифического язвенного колита / И.Н. Ишутина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2015. — № 5. — С. 391.
45. Каторкин, С.Е.. Использование тонкокишечных резервуаров в лечении резистентного язвенного колита / С.Е. Каторкин, А.В. Журавлев, А.А. Чернов // Колопроктология. — 2017. — № 3. — С. 79.
46. Климов, В.А. Диагностика и лечение язвенного колита / В.А. Климов // Справочник врача общей практики. — 2019. — № 4. — С. 4–22. — EDN ZDGBDN.
47. Клинико-биохимический статус пациентов с язвенным колитом / Ю.А. Халитова, Ю.В. Мякишева, С.Е. Каторкин [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье — 2022. — № 5 (59). — С. 66–73. — DOI: 10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.7. — EDN OGTNZV.

48. Клинико-рентгенологические и клинико-морфологические сопоставления при неспецифическом язвенном колите / А.А. Бусалов [и др.] // Вестник рентгенол. и радиол. — 1964. — № 1. — С. 3.
49. Клинические рекомендации национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *clostridium difficile*-ассоциированной диареи (сdi) / Ю.А. Шельгин, В.А. Алёшкин, М.А. Сухина [и др.] // Колопроктология. — 2018. — № 3. — С. 7–23.— URL: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23> (дата обращения: 15.01.2023).
50. Клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (Болезнь Бехтерева) / А.Г. Бочкова, Т.В. Дубинина, Р.Х. Закиров [и др.]. — Москва : Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России» (Association of rheumatologists of Russia), 2013. — 1–21 с.
51. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом / В.И. Ивашкин, Ю.А. Шельгин [и др.]. — Москва: Российская гастроэнтерологическая ассоциация; Ассоциация колопроктологов России, 2022. — 1–55 с.
52. *Clostridium difficile* при воспалительных заболеваниях кишечника / О.В. Князев, А.В. Каграманова, М.Е. Чернова [и др.] // Терапевтический архив. — 2018. — № 11. — С. 32–36. — DOI: 10.26442/terarkh201890114-36. — EDN YNRTNR.
53. Клинические рекомендации по колопроктологии / Ю.А. Шельгин [и др.]. — Москва: Ассоциация колопроктологов России, 2017. — 1–51 с.
54. Коморбидная патология пациентов язвенным колитом / Т.Е. Чернышова, Е.Ю. Вареник, А.А. Валинуров, С.Н. Стяжкина // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. — 2020. — № 3. — С. 92–98. — URL: <https://clck.ru/UkQ8g> (дата обращения: 2020).

55. Конович, Е.А. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника / Е.А. Конович, И.Л. Халиф, М.В. Шапина // Гастроэнтерология. — 2013. — № 4. — С. 69–78.
56. Корнеева, О.И. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение / О.И. Корнеева, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — № 3. — С. 65–71.
57. Курбаева, М.М. Особенности морфологической диагностики язвенного колита и болезни Крона / М.М. Курбаева, А.Ф. Мамлеева // Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты: сборник материалов. — Самара : ООО «Офорт», 2018. — С. 221–222. — EDN UWDBCK.
58. Лапароскопическая хирургия язвенного колита / М.В. Тимербулатов, А.А. Ибатуллин, Ф.М. Гайнутдинов [и др.] // Колопроктология. — 2015. — № 1 (51). — С. 107–108. — EDN TVXYEN.
59. Лечение пациентов с осложненным язвенным колитом на современном этапе / О.Г. Дыбов, А.В. Воробей, И.А. Хаджи Исмаил, А.М. Старостин // Здоровоохранение (Минск). — 2020. — № 12. — С. 52–60.
60. Ливзан, М.А. Язвенный колит: описание, генетика, реализация (семейный случай язвенного колита) / М.А. Ливзан, М.А. Бикбаева, М. Ю. Лозинская // Consilium Medicum. — 2020. — № 9. — С. 85–95.
61. Ливзан, М.А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения / М.А. Ливзан, М.А. Макейкина // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. — 2010. — С. 60–65.
62. Макейкина, М.А. Генетические прогностические факторы течения неспецифического язвенного колита / М.А. Макейкина, М.А. Ливзан // Практическая медицина. — 2012. — № 9 (65). — С. 133–136. — EDN PUNOXJ.
63. Маркеры системного воспаления и микроальбуминурия при воспалительных заболеваниях кишечника / Е.А. Степина, К.А. Копосова, О.В. Хлынова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2016. — № 3 (127). — С. 15–19. — EDN VVIRWP.
64. Мингазов, А.Ф. Возможности хирургического лечения больных язвенным колитом: тонкокишечный j-резервуар / А.Ф. Мингазов, Л.Р. Хабибуллина //

- Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты: сборник материалов. — Самара : ООО «Офорт», 2018. — С. 274–275.
65. Мичурина, М.А. Экологические и профессиональные предикторы возникновения язвенного колита и болезни Крона / М.А. Мичурина, Г.И. Газизова, С.Н. Стяжкина // *Modern Science*. — 2021. — № 4. — С. 130–132.
66. Мкртчян, Л.С. Особенности наступления ремиссии у больных с левосторонним и тотальным язвенным колитом / Л.С. Мкртчян, А.В. Ткачев, К.Е. Мазовка // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. — 2019. — № 2. — С. 30–31 — EDN HWDPQW.
67. Неэффективность тазовых тонкокишечных резервуаров у больных язвенным колитом / С.И. Ачкасов, А.Э. Куликов, А.Ф. Мингазов [и др.] // *Колопроктология*. — 2022. — Т. 21, № 3 (81). — С. 10–18. — DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-3-10-18. — EDN WLRWQH.
68. Ногаллер, А.М. Новое в изучении патогенеза и в лечении воспалительных заболеваний толстой кишки / А.М. Ногаллер // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2003. — № 5. — С. 72–74. — EDN OYFQFP.
69. Образцов, И.В. Прогнозирование ответа на биологическую терапию язвенного колита на основании оценки уровня цитокинов / И.В. Образцов // *Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2019): сборник тезисов*. — Москва : ИПО «У Никитских ворот», 2019. — С. 29.
70. Особенности ведения больных воспалительными заболеваниями кишечника в Рязанской области / А.А. Низов [и др.] // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. — 2014. — № 1. — С. 7–23.
71. Особенности диагностики и лечения неспецифического язвенного колита / Луговкина, Л.О. Рудакова, Н.А. Крюкова [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2019. — № 4 (164). — С. 10–16. — DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-10-16. — EDN EHSQSU.

72. Особенности течения язвенного колита в зависимости от длительности заболевания / М.В. Ляпина, Д.В. Некрасов, А.А. Пискулина [и др.] // Конгресс «Человек и лекарство. УРАЛ — 2019»: сборник материалов (тезисы докладов). — Тюмень : Рекламно-издательский центр «Айвекс», 2019. — С. 54.
73. Отдаленные результаты консервативного лечения больных с тяжелым обострением язвенного колита / И.Л. Халиф, Б.А. Нанаева, А.О. Головенко, О.В. Головенко // Терапевтический архив. — 2015. — № 2. — С. 34–37. — URL: <https://doi.org/10.17116/terarkh201587234-38> (дата обращения: 15.01.2023).
74. Оценка динамики роста ассоциированных с язвенным колитом и болезнью Крона различных видов опухолей толстой кишки / А.В. Борота, И.Е. Седаков, Г.Е. Полунин [и др.] // Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума «Белые ночи 2017». — СПб. : ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 2017. — С. 66.
75. Панкратова, Е.С. Динамика смертности и возрастных показателей заболеваемости неспецифическим язвенным колитом в Кировской области за 2015–2019 гг. / Е.С. Панкратова, Д.С. Зюзева, Д.Е. Мильчаков // Авиценна. — 2020. — № 66. — С. 4–9. — EDN BGVZRA.
76. Плоскоклеточная метаплазия слизистой оболочки прямой кишки у пациентов с длительным анамнезом язвенного колита (серия клинических случаев) / О.В. Архипова, Т.А. Васильевых, В.В. Веселов, О.А. Майновская // Колопроктология. — 2021. — № 3. — С. 72–76.
77. Полиморфизм генов ITGA4, ITGB7, TNF $\alpha$ , IL10 у пациентов с язвенным колитом бурятской этнической группы / И.В. Жилин, Е.Ю. Чашкова, А.А. Жилина, А.Ч. Цыремпилова // Альманах клинической медицины. — 2021. — № 7. — С. 469–474.
78. Полиморфизм генов NOD2/CARD15 и TNF- $\alpha$  у больных язвенным колитом Рязанского региона / А.Г. Якубовская, А.А. Низов, В.С. Баранов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2013. — Т. 6, № 4. — С. 17–21. — EDN RCKXWF.

79. Полиморфизм генов NOD2/CARD15, OСТN1 и OСТN2 у детей с болезнью Крона и язвенным колитом / П.В. Шумилов, О.Г. Зоненко, А.А. Касперович [и др.] // Лечение и профилактика. — 2011. — № 1. — С. 16–21. — EDN PNPМAT.
80. Полиморфизм генов регуляторов воспаления при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите / Е.Ю. Валуйских, И.О. Светлова, С.А. Курилович [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. — 2009. — С. 81–89.
81. Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника / А.С. Тертычный, Х.М. Ахриева, И.В. Маев [и др.] // Архив патологии. — 2017. — № 3(79). — С. 3–9.
82. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шелыгин, Е.А. Белоусова [и др.] // Колопроктология. — 2019. — № 4 — С. 7–36.
83. Психологический стресс — фактор риска развития язвенного колита / Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, В.И. Совалкин [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. — 2019. — № 2. — С. 37–42.
84. Разенак, И. Воспалительные заболевания кишечника: практическое руководство / И. Разенак, С.И. Ситкин. — 7-е изд., перераб. и доп. — Москва : Форте принт, 2014. — 108 с.
85. Рахимова, О.Ю. Нейроэндокринные изменения при воспалительных заболеваниях и раке толстой кишки / О.Ю. Рахимова, З.К. Пайзуллаева, В.Б. Александров // Клиническая медицина. — 2010. — Т. 88, № 4. — С. 56–59. — EDN MUPEZD.
86. Рахимова, О.Ю. Роль и место мелатонина в патогенезе и лечении воспалительных заболеваний кишечника и рака толстой кишки: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.01.04 «Внутренние болезни» / О.Ю. Рахимова. — Москва, 2010. — 189 с. — EDN QESQUZ.
87. Результаты восстановления анальной дефекации после операций по поводу язвенного колита / Ю.А. Шелыгин, И.Л. Халиф, В.Н. Кашников [и др.] // Колопроктология. — 2011. — № 3 (37). — С. 133–134. — EDN WCMRNХ.

88. Риск злокачественных процессов в толстом кишечнике при язвенном колите / С.Н. Стяжкина, М.Н. Климентов, О.А. Неганова [и др.] // *Modern Science*. — 2019. — № 5–2. — С. 52–55. — EDN ICDWSD.
89. Роль цитокинов в патогенезе язвенного колита / И.В. Маев, С.С. Григорян, М.Г. Гаджиева, Н.И. Овчинникова // *Клиническая медицина*. — 2002. — Т. 80, № 1. — С. 15–19. — EDN RRXEDZ.
90. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований / Е.А. Белоусова, Д.И. Абдулганиева, О.П. Алексеева [и др.] // *Альманах клинической медицины*. — 2018. — № 46 (5). — С. 445–463. — URL: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463> (дата обращения: 15.01.2023).
91. Сравнительная оценка качества жизни пациентов, оперированных по поводу язвенного колита. Хирургия / С.И. Ачкасов, А.В. Варданян, Ш.А. Биннатли [и др.] // *Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2020. — № 7. — С. 18–24.
92. Сравнительная оценка эффективности монотерапии язвенного колита месалазином ММХ и комбинированной терапии непролонгированными месалазинами в ректальных формах / О.В. Князев, А.В. Каграманова, А.А. Лищинская [и др.] // *Медицинский совет*. — 2022. — Т. 16, № 14. — С. 96–106. — DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-14-96-106. — EDN MKBADB.
93. Сташкевич, Д.С. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов IL-1B, IL-6, TNFA у больных неспецифическим язвенным колитом русской популяции Челябинской области / Д.С. Сташкевич, А.Л. Бурмистрова, А.А. Кобеяцкая // *Современные проблемы науки и образования*. — 2016. — № 4. — С. 121. — EDN WIQCSD.
94. Степина, Е.А. Диагностическая и прогностическая значимость маркёров эндотелиальной дисфункции у пациентов с язвенным колитом / Е.А. Степина, О.В. Хлынова, А.В. Туев // *Казанский медицинский журнал*. — 2016. — Т. 97, № 2. — С. 187–191. — DOI: 10.17750/KMJ2016-187. — EDN VRCQIP.

95. Стяжкина, С.Н. Неспецифический язвенный колит: заболевание неизвестной этиологии / С.Н. Стяжкина, Д.Н. Мурадова, В.Н. Николаева // Синергия наук. — 2019. — № 34. — С. 533–537.
96. Стяжкина, С.Н. Этиологические и патогенетические аспекты болезни Крона и язвенного колита / С.Н. Стяжкина, О.Г. Канбекова, А.С. Лезина // Авиценна. — 2018. — № 18. — С. 36–38. — EDN XPPYVF.
97. Тарасова, Е.Н. Анализ ассортимента лекарственных средств для лечения язвенного колита легкой и средней степени тяжести / Е.Н. Тарасова // Вестник фармации. — 2021. — № 3. — С. 21–31.
98. Терапевтические подходы к коррекции морфологических и иммунологических сдвигов при язвенном колите (экспериментальное исследование) / Т.И. Хомякова, Н.А. Золотова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2015. — № 5. — С. 118.
99. Тулашев, Х.А. Оценка эффективности хирургического лечения больных неспецифическим язвенным колитом / Х.А. Тулашев, С.Т. Нурматов, Б.С. Наврузов // Forcipe. — 2019. — № 2. — С. 34. — EDN NSBOUV.
100. Улучшение результатов лечения пациентов с язвенным колитом с использованием индивидуальных схем эрадикационной терапии условно-патогенной микрофлоры, основанных на микробиологическом мониторинге / О.Е. Давыдова, С.Е. Каторкин, А.В. Лямин, П.С. Андреев // Врач – аспирант. — 2016. — № 4. — С. 49–55.
101. Фенотипическая активность и молекулярно-генетические факторы патогенности штаммов *Escherichia coli*, изолированных от пациентов с язвенным колитом / Ю.В. Мякишева, Е.Е. Круглов, Ю.А. Халитова, Р.А. Иконникова // OlymPlus. Гуманитарная версия. — 2020. — № 2 (11). — С. 94–97. — EDN NMHDCR.
102. Халиф, И.Л. Лечебная тактика при язвенном колите / И.Л. Халиф // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2006. — Т. 16, № 3. — С. 58–62.

103. Халиф, И.Л. Принципы лечения язвенного колита (Рекомендации российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника) / И.Л. Халиф // Колопроктология. — 2006. — № 2. — С. 31–33.
104. Харитидис, А.М. Современный взгляд на ведение пациентов с язвенным колитом легкой и средней степени тяжести в амбулаторной практике / А.М. Харитидис, О.Б. Щукина // Лечащий врач. — 2022. — № 2. — С. 25–31.
105. Хирургическая реабилитация больных с язвенным колитом / А.А. Захарченко, А.Э. Штоппель, М. Кузнецов [и др.]. — Москва, 2010. — 104 с.
106. Хирургическое лечение язвенного колита. Страницы истории / О.В. Князев, Т.В. Шкурко, А.В. Варданян, Р.И. Романов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2021. — № 2. — С. 1358–1367.
107. Хомутова, Е.Ю. Дифференциальный диагноз при заболеваниях кишечника: учебное пособие / Е.Ю. Хомутова, Г.Р. Бикбавова, А.В. Павлов. — Омск : Издательство ОмГМУ, 2015. — С. 1–7
108. Циммерман, Я.С. Терминологические проблемы гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1996. — № 6 (4). — С. 6–10.
109. Циммерман, Я.С. Язвенный колит и Болезнь Крона: современные представления. Часть 1: дефиниция, терминология, распространенность, этиология и патогенез, клиника, осложнения, классификация / Я.С. Циммерман, И.Я. Циммерман, Ю.И. Третьякова // Клиническая медицина. — 2013. — № 11. — С. 27–33.
110. Цитокиновый профиль и иммунологический статус у пациентов с язвенным колитом / С.В. Кононова, Т.Я. Вахитов, И.В. Кудрявцев [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2021. — Т. 16, № 6. — С. 52–62. — DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-52-62. — EDN ICEYRZ.
111. Чернов, А.А. Хирургическое лечение резистентного язвенного колита с формированием тонкокишечных тазовых резервуаров / А.А. Чернов, А.В. Журавлев, С.Е. Каторкин // Колопроктология. — 2020. — Т. 19, № 1 (73). — С. 42. — EDN NXECTW.

112. Шапина, М.В. Месалазин в индукции клинико-эндоскопической ремиссии легких и среднетяжелых форм язвенного колита / М.В. Шапина // Медицинский совет. — 2022. — Т. 16, № 15. — С. 90–97. — DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-90-97. — EDN RZWXWA.
113. Шапина, М.В. Эффективность и безопасность озанимода в лечении язвенного колита / М.В. Шапина, А.В. Полетова, Т.А. Баранова // Колопроктология. — 2022. — № 3. — С. 119–129.
114. Шараев, П.Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови / П.Н. Шараев // Лаб. дело. — 1981. — № 5. — С. 283–285.
115. Шевченко, А.В. Функциональный полиморфизм генов семейства VEGF / А.В. Шевченко, В.И. Коненков // Цитокины и воспаление. — 2012. — Т. 11, № 4. — С. 14–20. — EDN RDNENJ.
116. Шептулин, А.А. Неспецифический язвенный колит: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении / А.А. Шептулин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 5. — С. 8–12.
117. Щукина, О.Б. Кортимент (будесонид ММХ) в алгоритме лечения язвенного колита низкой и умеренной степени тяжести / О.Б. Щукина, А.Г. Харитонов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2018. — № 7 (155). — С. 62–66. — EDN QRPCAH.
118. Язвенный колит и болезнь Крона (этиология, диагностика, клиника, лечение): монография / С.Н. Стяжкина, М.Н. Климентов, Т.Е. Чернышова [и др.]. — Ижевск : Изд-во ФГБОУ ВО «ИГМА», 2018. — 160 с.
119. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы) / П.В. Главнов, Н.Н. Лебедева, В.А. Кащенко, С.А. Варзин // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. — 2015. — № 4. — С. 48–72. — EDN VSRZZN.
120. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы) / П.В. Главнов, Н.Н. Лебедева, В.А. Кащенко, С.А. Варзин // Вестник Санкт-

- Петербургского университета. Медицина. — 2015. — № 4. — С. 48–72. — URL: <https://clck.ru/UkQ5u>
121. Язвенный колит — от предрасполагающих факторов до диагноза / Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, Д.В. Турчанинов, А.А. Заставная // Доказательная гастроэнтерология. — 2019. — № 4–5. — С. 5–10.
  122. Якубов, А.Ю. Факторы прогноза неспецифического язвенного колита / А.Ю. Якубов // Национальное здоровье. — 2018. — № 3. — С. 102–106. — EDN YNKGUX.
  123. A comprehensive review and update on Crohn's disease / M. Gajendran, P. Loganathan, A.P. Catinella, J.G. Hashash // Dis Mon. — 2018. — № 64. — P. 20–57.
  124. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis / C. Su, J.D. Lewis, B. Goldberg [et al.] // Gastroenterology. — 2007. — № 132. — P. 516–526.
  125. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients / G.C. Nguyen, G.G. Kaplan, M.L. Harris, S.R. Brant // Am J Gastroenterol. — 2008. — № 103. — P. 1443–1450.
  126. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women / L.M. Higuchi, H. Khalil, A.T. Chan [et al.] // Am J Gastroenterol. — 2012. — № 107. — P. 1399.
  127. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis / H. Ogata, T. Matsui, M. Nakamura [et al.] // Gut. — 2006. — № 55. — P. 1255–1262.
  128. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis / G. D'Haens, W.J. Sandborn, B.G. Feagan [et al.] // Gastroenterology. — 2007. — № 132. — P. 763–786.
  129. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis / G. D'Haens, W.J. Sandborn, B.G. Feagan [et al.] // Gastroenterology. — 2007. — № 132. — P. 763–186.

130. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease / C.N. Bernstein, S.C. Ng, P.L. Lakatos [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* — 2013. — № 19. — P. 2001–2010.
131. A simple clinical colitis activity index / R.S. Walmsley, R.C. Ayres, R.E. Pounder [et al.] // *Gut.* — 1998. — № 43. — P. 29–32.
132. A systematic review and meta-analysis of laparoscopicvsopen restorative proctocolectomy / P. Singh, A. Bhangu, R.J. Nicholls, P. Tekkis // *Colorectal Disease.* — 2013. — Vol. 15, № 7. — P. 340–351.
133. A systematic review and meta-analysis of laparoscopicvsopen restorative proctocolectomy / P. Singh, A. Bhangu, R.J. Nicholls, P. Tekkis // *Colorectal Disease.* — 2013. — Vol. 15, № 7. — P. 340–351. — DOI: 10.1111/codi.12231.
134. A systematic review of the measurement of endoscopic healing in ulcerative colitis clinical trials: Recommendations and implications for future research / M.A. Samaan, M.H. Mosli, W.J. Sandborn [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* — 2014. — № 20. — P.1465–1471.
135. A. overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: Meta-analysis of population-based inception cohort studies / T. Jess, M. Gamborg, P. Munkholm, T.I. Sørensen // *The American Journal of Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 102, № 3. — P. 609–617.
136. ACG Clinical Guideline / D.T. Rubin, A.N. Ananthakrishnan, C.A. Siegel [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology.* — 2019. — Vol. 114, № 3. — P. 384–413.
137. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease / D.F. Berg, A.M. Bahadursingh, D.L. Kaminski, W.E. Longo // *Am J Surg.* — 2002. — № 184. — P. 45–51.
138. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease / F.A. Farraye, R.D. Odze, J. Eaden, S.H. Itzkowitz // *Gastroenterology.* — 2010. — № 138. — P. 746–774.
139. American College of Gastroenterology IBD Task Force. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease / N.J. Talley,

- M.T. Abreu, J.P. Achkar [et al.] // *Am J Gastroenterol.* — 2011. — № 106 (Suppl 1). — P. 2–25.
140. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease / G.R. Lichtenstein, M.T. Abreu, R. Cohen, W. Tremaine // *Gastroenterology.* — 2006. — № 130. — P. 940–987.
141. An epidemiologic study of inflammatory bowel disease in Rochester, New York. Hospital incidence / S.P. Stowe, S.R. Redmond, J.M. Stormont [et al.] // *Gastroenterology.* — 1990. — № 98. — P. 104–110.
142. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis / M. Seo, M. Okada, T. Yao [et al.] // *Am J Gastroenterol.* — 1992. — № 87. — P. 971–976.
143. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia / K.T. Thia, E.V. Loftus, W.J. Sandborn [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103, № 12. — P. 3167–3182.
144. Ananthakrishnan, A.N. Treatment of ulcerative colitis in the elderly / A.N. Ananthakrishnan, D.G. Binion // *Digestive Diseases.* — 2009. — Vol. 27, № 3. — P. 327–334.
145. Appendectomy and protection against ulcerative colitis / R.E. Andersson, G. Olaison, C. Tysk, A. Ekblom // *New engl J Med.* — 2001. — № 344. — P. 808–814.
146. Appleyard, C.B. Basic epidemiology of inflammatory bowel disease in Puerto Rico / C.B. Appleyard, G. Hernández, C.F. Rios-Bedoya // *Inflamm Bowel Dis.* — 2004. — № 10. — P. 106–111.
147. Barner, J. Ulcerative colitis and Crohn's disease and on the Faroe Islands 1964–1983. A retrospective epidemiological survey / J. Barner, T. Kiaer // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1986. — № 21. — P. 188–192.
148. Baumgart, D.C. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies / D.C. Baumgart, W.J. Sandborn // *Lancet.* — 2007. — № 369. — P. 1641–1657.
149. Baumgart, D.C. Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease / D.C. Baumgart, B. Wiedenmann, A.U. Dignass // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2003. — № 17. — P. 1273–1281.

150. Beyer-Berjot, L. Toward technology-supported surgical training: the potential of virtual simulators in laparoscopic surgery / L. Beyer-Berjot, R. Aggarwal // *Scandinavian Journal of Surgery*. — 2013. — Vol. 102, № 4. — P. 221–226.
151. Bokus, H.L. Chronic inflammatory diseases of the intestines. Vol. 2. / H.L. Bokus. — 3rd ed. — Philadelphia etc: ed. *Gastroenterology*, 1976. — P. 521–750.
152. Burisch, J. Inflammatory bowel disease epidemiology / J. Burisch, P. Munkholm // *Curr Opin Gastroenterol*. — 2013. — № 29. — P. 357–362.
153. Burisch, J. The epidemiology of inflammatory bowel disease / J. Burisch, P. Munkholm // *Scand J Gastroenterol*. — 2015. — № 50 (8). — P. 942–951.
154. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis / G.J. Devroede, W.F. Taylor, W.G. Sauer [et al.] // *N Engl J Med*. — 1971. — № 285. — P. 17–21.
155. Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: A danish population-based cohort study / T. Jess, E. Horváth-Puhó, J. Fallingborg [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. — 2013. — Vol. 108, № 12. — P. 1869–1876. — DOI: 10.1038/ajg.2013.249.
156. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study / C.N. Bernstein, J.F. Blanchard, E. Kliever, A. Wajda // *Cancer*. — 2001. — № 91. — P. 854–862.
157. Cancer surveillance in ulcerative colitis / W.M. Chambers, B.F. Warren, D.P. Jewell, N.J. Mortensen // *Br J Surg*. — 2005. — № 92. — P. 928–936.
158. Cancer morbidity in ulcerative colitis / P. Prior, S.N. Gyde, J.C. Me Cartney [et al.] // *Gut*. — 1982. — № 23. — P. 490–497.
159. Carter, M.J. Ibd Section BSoG. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults / M.J. Carter, A.J. Lobo, S.P. Travis // *Gut*. — 2004. — № 53 (Suppl 5). — P. 1–16.
160. Castaño-Milla, C. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis / C. Castaño-Milla, M. Chaparro, J.P. Gisbert // *Aliment Pharmacol Ther*. — 2014. — № 39. — P. 645–659.

161. Cause-Specific Mortality and 30-year Relative Survival of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis / C.P. Selinger, J. Andrews, O.F. Dent [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2013. — № 1. — P. 1880–1888.
162. 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.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2007. — Vol. 13, № 4. — P. 481–489.
163. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors / E. Langholz, P. Munkholm, M. Davidsen [et al.] // *Scand J Gastroenterol*. — 1996. — № 31. — P. 260–266.
164. Chapman, J.R. Ileal Pouch-Anal Anastomosis / J.R. Chapman // *Archives of Surgery*. — 2005. — Vol. 140, № 6. — P. 534. — DOI: 10.1001/archsurg.140.6.534.
165. Chronic ulcerative colitis: incidence and prevalence in the community / C. Stronington, S. Phillips, L. Melton, A. Zinsmeister // *Gut*. — 1987. — № 37. — P. 402–409.
166. Cima, R.R. Timing and indications in chronic ulcerative colitis: surgical consideration / R.R. Cima // *Dig Dis*. — 2010. — № 28. — P. 501–507.
167. Clinical course during the 1st year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease — results of a large, prospective population-based study in southeastern Norway, 1990–1993 / B. Moum, A. Ekbo, M.H. Vatn [et al.] // *Scand J Gastroenterol*. — 1997. — № 32. — P. 1005–1012.
168. Cohen, J.L. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis / J.L. Cohen // *Dis Colon Rectum*. — 2005. — № 48. — P. 1997–2009.
169. Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era / A. Aratari, C. Papi, V. Clemente [et al.] // *Dig Liver Dis*. — 2008. — № 40. — P. 821–826.
170. Colectomy rate in steroid-refractory colitis initially responsive to cyclosporin: a long-term retrospective cohort study / G.C. Actis, M. Fadda, E. David, A. Sapino // *BMC Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 7, № 1. — P. 1–6. — DOI: 10.1186/1471-230x-7-13.

171. Colorectal and extracolonic malignancy in ulcerative colitis / S.H. Mir-Madjlessi, R.G. Farmer, K.A. Easley, G.J. Beck // *Cancer*. — 1986. — № 58. — P. 1569–1574.
172. Colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. A population study in central Israel / T. Gilat, Z. Fireman, A. Grossman [et al.] // *Gastroenterology*. — 1988. — № 94. — P. 870–877.
173. Colorectal cancer in ulcerative colitis. Influence of anatomical extent and age at onset on colitis-cancer interval / A. Sugita, D.B. Sachar, C. Bodian [et al.] // *Gut*. — 1991. — № 32. — P. 167–193.
174. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres / S.N. Gyde, P. Prior, R.N. Allan [et al.] // *Gut*. — 1988. — № 29. — P. 206–217.
175. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres / S.N. Gyde, P. Prior, R.N. Allan [et al.] // *Gut*. — 1988. — № 29. — P. 206–217.
176. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis / E. Langholz, P. Munkholm, M. Davidsen, V. Binder // *Gastroenterology*. — 1992. — № 103. — P. 1444–1451.
177. Completely minimally invasive approach to restorative total proctocolectomy with j-pouch construction in children / A.H. Meier, L. Roth, R.E. Cilley, P.W. Dillon // *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. — 2007. — Vol. 17, № 5. — P. 418–421.
178. Correlation between endoscopic severity and the clinical activity index in ulcerative colitis / M. Seo, M. Okada, K. Maeda, K. Oh // *Am J Gastroenterol*. — 1998. — № 93. — P. 2124–2129.
179. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients / F.N. Aberra, J.D. Lewis, D. Hass [et al.] // *Gastroenterology*. — 2003. — № 125. — P. 320–327.
180. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial / S.C. Truelove [et al.] // *Br Med J*. — 1955. — № 2. — P. 1041–1048.

181. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios / M. Bewtra, L.M. Kaiser, T. TenHave, J.D. Lewis // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2013. — Vol. 19, № 3. — P. 599–613.
182. Cuesta, M.A. Body image, cosmesis, quality of life, and functional outcome of hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy: long-term results of a randomized trial / M.A. Cuesta, D.J. Gouma, W.A. Bemelman // *Surgical Endoscopy*. — 2007. — Vol. 21, № 8. — P. 1301–1307. — DOI: 10.1007/s00464-007-9294-9.
183. Cyclosporin for severe ulcerative colitis does not increase the rate of perioperative complications / G.M. Hyde, D.P. Jewell, M.G. Kettlewell, N.J. Mortensen // *Dis Colon Rectum*. — 2001. — № 44. — P. 1436–1440.
184. Daclizumab, a humanized monoclonal antibody to the interleukin-2 receptor (CD25), for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, dose-ranging trial / G. Van Assche, W.J. Sandborn, B.G. Feagan [et al.] // *Submitted*. — 2006. — № 1. — P. 1568–1574.
185. Danese, S. Mechanisms of action of infliximab in inflammatory bowel disease: an anti-inflammatory multitasker / S. Danese // *Dig. Liver Dis*. — 2008. — № 40 (Suppl 2). — P. 225–228.
186. De Dombal, F.T. Ulcerative colitis: definition, historical background, aetiology, diagnosis, natural history and local complications postgrad / F.T. De Dombal // *Med. J*. — 1968. — № 44. — P. 684–692.
187. Deerfield, I.L. Takeda Pharmaceuticals America Inc. Vedolizumab [prescribing information] / I.L. Deerfield. — 2018. — P. 1–19.
188. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of post-operative complications / J. Randall, B. Singh, B.F. Warren [et al.] // *Br J Surg*. — 2010. — № 97. — P. 404–409.
189. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: The ASCEND II trial / S.B. Hanauer, W.J. Sandborn, A. Kornbluth [et al.] // *Am J Gastroenterol*. — 2005. — № 100. — P. 2478–2485.

190. Delphi consensus statement: Quality indicators for Inflammatory Bowel Disease Comprehensive Care Units / X. Calvet, J. Panés, N. Alfaro [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. — 2014. — Vol. 8, № 3. — P. 240–251. — DOI: 10.1016/j.crohns.2013.10.010.
191. Denese, S. Ulcerative colitis / S. Denese, C. Fiocchi // *New Engl J Med*. — 2011. — № 365. — P. 1713–1725.
192. Development, validation, and evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: A prospective multicenter study / D. Turner, A.R. Otley, D. Mack [et al.] // *Gastroenterology*. — 2007. — № 133. — P. 423–432.
193. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation Rev / J.K. Yamamoto-Furusho, F. Bosques-Padilla [et al.] // *Gastroenterol Mex*. — 2017. — Vol. 82, № 1. — P. 46–84.
194. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis / B. Geerling, H. Dagnelie, A. Badart-Smook [et al.] // *Am J Gastroenterol*. — 2000. — № 95. — P. 1008–1013.
195. Domenech, E. An overview of inflammatory bowel disease / E. Domenech, M. Manosa, E. Cabre // *Dig Dis*. — 2014. — Vol. 32, № 4. — P. 320–327.
196. Eaden, J.A. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis / J.A. Eaden, K.R. Abrams, J.F. Mayberry // *Gut*. — 2001. — № 48. — P. 526–535.
197. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis / J.F. Colombel, P. Rutgeerts, W. Reinisch [et al.] // *Gastroenterology*. — 2011. — № 141 (4). — P. 1194–1201.
198. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis / J.F. Colombel, P. Rutgeerts, W. Reinisch [et al.] // *Gastroenterology*. — 2011. — № 141. — P. 1194–1201.
199. Early surgical intervention for acute ulcerative colitis is associated with improved postoperative outcomes / I.L. Leed, B. Truta, A.M. Parian [et al.] // *J Gastrointestinal Surg*. — 2017. — № 21. — P. 1675–1682.
200. EC-IBD Study Group. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative fol-

- low-up study / K.H. Katsanos, S. Vermeire, D.K. Christodoulou [et al.] // *Digestion*. — 2007. — № 75. — P. 113–121.
201. Effect of appendectomy on the course of ulcerative colitis / J. Cornes, F. Carbonnel, L. Beaugerie [et al.] // *Gut*. — 2002. — № 51. — P. 803–807.
202. Effect of high-dose steroids on anastomotic complications after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis / J.P. Lake, E. Firoozmand, J.C. Kang [et al.] // *J Gastrointestinal Surg*. — 2004. — № 8. — P. 547–551.
203. Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis / W.J. Sandborn, F. Baert, S. Danese [et al.] // *Gastroenterology*. — 2020. — Vol. 158, № 3. — P. 562–572.
204. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis / A.C. Ford, J-P. Achkar, K.J. Khan [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — № 106. — P. 601–616.
205. Environment and the inflammatory bowel diseases / A. Frolkis, L.A. Dieleman, H. Barkema [et al.] // *Can J Gastroenterol*. — 2013. — № 27. — P. 18–24.
206. Epidemiological features of inflammatory bowel disease in North of England / G. Rubin, A. Hungin, P. Kelly, J. Ling // *Gastroenterology*. — 1999. — № 110. — P. 1004.
207. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases / J. Cosnes, C. Gower-Rousseau, P. Seksik, A. Cortot // *Gastroenterology*. — 2011. — № 140. — P. 1785–1794.
208. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in the central Canadian province: a population — based study / C.N. Bernstein, J.F. Blanchard, P. Rawsthorne, F. Wajda // *Am J Epidemiol*. — 1999. — Vol. 149, № 10. — P. 916–924.
209. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease / C.P. Braegger, P. Ballabeni, D. Rogler [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. — 2011. — Vol. 53, № 2. — P. 141–144.
210. European crohn's and colitis organisation. European evidence-based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease / V. Annese, M. Daperno, M.D. Rutter [et al.] // *J Crohns Colitis*. — 2013. — № 7. — P. 982–1018.

211. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis / E.F. Stange, S.P. Travis, S. Vermeire [et al.] // *J Crohns Colitis*. — 2008. — № 2. — P. 1–23.
212. Evaluation of disease activity in patients with moderately active ulcerative colitis: comparisons between a new activity index and Truelove and Witts classification (comments) / M. Seo, M. Okada, T. Yao [et al.] // *Am J Gastroenterol*. — 1995. — № 90. — P. 1759–1763.
213. Evaluation of the clinical course of acute attacks in patients with ulcerative colitis through the use of an activity index / M. Seo, M. Okada, T. Yao [et al.] // *J Gastroenterol*. — 2002. — № 37. — P. 29–34.
214. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between jews and non-jews / H. Yang, C. McElree, M.P. Roth [et al.] // *Gut*. — 1993. — № 34. — P. 517–524.
215. Familial aggregation in Crohn's disease and ulcerative colitis in Norwegian population-based cohort followed for ten years / M.B. Bengtson, C. Solberg, G. Aamodt [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. — 2009. — № 2. — P. 92–99.
216. Farmer, R.G. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients / R.G. Farmer, K.A. Easley, G.B. Rankin // *Dig Dis Sci*. — 1993. — № 38. — P. 1137–1146.
217. Floren, C.H. Histologic and colonoscopic assessment of disease extension in ulcerative colitis / C.H. Floren, C. Benoni, R. Willén // *Scand J Gastroenterol*. — 1987. — № 22. — P. 259–262.
218. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort / S.R. Vavricka, L. Brun, P. Ballabeni [et al.] // *Am J Gastroenterol*. — 2011. — Vol. 106, № 1. — P. 110–119.
219. Frey, B.M. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone / B.M. Frey, F.J. Frey // *Clin. pharmacokinet*. — 1990. — Vol. 19, № 2. — P. 126–146.
220. Fung, A.K.Y. Robotic Colonic Surgery / A.K.Y. Fung, E.H. Aly // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2013. — Vol. 56, № 6. — P. 786–796.

221. Fungi and inflammatory bowel diseases: alterations of composition and diversity / S.J. Ott, T. Kühbacher, M. Musfeldt [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 43, № 7. — P. 831–841.
222. Fungus colonization in colitis / W. Hochter [et al.] // *Dtsch Med Wochenschr.* — 1983. — Vol. 108, № 11. — P. 416–418.
223. Gallo, G. Surgery in ulcerative colitis: When? How? / G. Gallo, P.G. Kotze, A. Spinelli // *Best pract clin gastroenterol feb-apr.* — № 32–33 —2018. — P.; 71–78.
224. Goh, K.L. Inflammatory bowel disease: a survey of the epidemiology in Asia / K.L. Goh, S-D. Xiao // *J. Dig. Dis.* — 2009. — Vol. 10. — P. 1–6.
225. Greuter, T. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease — epidemiology, genetics, and pathogenesis / T. Greuter, S.R. Vavricka // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* — 2019. — Vol. 13, № 4. — P. 307–317.
226. Grisham, M.B. Role of the microcirculation in chronic gut inflammation / M.B. Grisham, F.S. Laroux, D.N. Granger // *Inflammatory bowel disease from bench to bedside* / Edit. S.R. Targan, F. Shanahan, L.C. Karp. — 2003. — № 8. — P. 177–196.
227. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002) / S.R. Cairns, J.H. Scholefield, R.J. Steele [et al.] and the British Society of Gastroenterology, and the Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland // *Gut.* — 2010. — № 59. — P. 666–689.
228. Gyde, S. Cancer in inflammatory bowel disease / S. Gyde // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1989. — № 24. — P. 75–77.
229. Harries, A.D. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis / A.D. Harries, A. Baird, J. Rhodes // *Br Med J.* — 1982. — № 284. — P. 706.
230. Heatley, R.V. Eosinophils in the rectal mucoa / R.V. Heatley, P.D. James // *Gut.* — 1978. — № 20. — P. 787–791.
231. Hicks, C.W. Semi-urgent surgery in hospitalized patients with severe ulcerative colitis does not increase overall J-pouch complications / C.W. Hicks, R.A. Hodin, L. Bordeianou // *The American Journal of Surgery.* — 2014. — Vol. 207, № 2. — P. 281–287.

232. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study / R.B. Gupta, N. Harpaz, S. Itzkowitz [et al.] // *Gastroenterology*. — 2007. — № 133. — P. 1099–105; quiz 1340–1.
233. Histological remission in ulcerative colitis: Under the microscope is the cure / C. Thomas [et al.] // *Am J Gastroenterol*. — 2020. — № 115. — P. 179–189.
234. History of medical hospitalization predicts future need for colectomy in patients with ulcerative colitis / A.N. Ananthakrishnan, M. Issa, D.B. Beaulieu [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2009. — Vol. 15, № 2. — P. 176–181.
235. History of medical hospitalization predicts future need for colectomy in patients with ulcerative colitis / A.N. Ananthakrishnan, M. Issa, D.B. Beaulieu [et al.] // *Inflamm bowel dis*. — 2009. — № 15. — P. 176–81.
236. Horsham, P.A. Janssen Biotech, Inc. Infliximab [prescribing information] / P.A. Horsham. — 2017. — P. 1–55.
237. Ileal pouch anal anastomosis / V.W. Fazio, R.P. Kiran, F.H. Remzi [et al.] // *Annals of Surgery*. — 2013. — Vol. 257, № 4. — P. 679–685.
238. Ileal pouch-anal anastomosis in elderly patients: is there a difference in morbidity compared with younger patients? / R.A. Pinto, J. Canedo, S. Murad-Regadas [et al.] // *Colorectal Disease*. — 2011. — Vol. 13, № 2. — P. 177–183.
239. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis / L. Beaugerie, N. Massot, F. Carbonnel [et al.] // *Am J Gastroenterol*. — 2001. — № 96. — P. 2113–2116.
240. Incidence and prevalence of Crohns disease and ulcerative colitis in Olmsted Conty, Minnesota from 1970 through 2010 / R. Shvashankar, W.J. Tremaine, W.S. Harmsen, Jr.E.V. Loftus // *Clin Gastroenterol Hepatol*. — 2017. — № 15. — P. 857–863.
241. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987 / E. Langholz, P. Munkholm, O.H. Nielsen [et al.] // *Scand J Gastroenterol*. — 1991. — № 26. — P.1247–1256.
242. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986–1997 / S.K. Yang, W.S. Hong, Y.I. Min [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. — Vol. 2000, № 15. — P. 1037–1042.

243. Incidence of colorectal cancer and all cause mortality in non-selected patients with ulcerative colitis and indeterminate colitis in Malmo, Sweden / J. Stewenius, I. Adnerhill, H. Anderson [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* — 1995. — № 10. — P. 117–122.
244. Incidence of Crohn's disease and CARD15 mutation in a small township in Sicily / M. Cottone, M.C. Renda, A. Mattaliano [et al.] // *Eur J Epidemiol* — 2006. — № 21. — P. 887–892.
245. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study / P. Karlén, R. Löfberg, O. Broström [et al.] // *Am J Gastroenterol.* — 1999. — № 94. — P. 1047–1052.
246. 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. — № 142. — P. 46–54.
247. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a casecontrol study / D.T. Rubin, D. Huo, J.A. Kinnucan [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* — 2013. — № 11. — P. 1601–1608.
248. Inflammatory bowel disease in the elderly is associated with worse outcomes: A national study of hospitalizations / A.N. Ananthakrishnan, M. Issa, D.B. Beaulieu [et al.] // *Inflammatory bowel diseases.* — 2009. — Vol. 15, № 2. — P. 182–189.
249. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study / G. Jarnerot, E. Hertevig, I. Friis-Liby [et al.] // *Gastroenterology.* — 2005. — № 128. — P. 1805–1811.
250. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo- controlled study / G. Jarnerot, E. Hertevig, I. Friis-Liby [et al.] // *Gastroenterology.* — 2005. — № 128. — P. 1805–1811.
251. Infliximab clinically treating ulcerative colitis / Chao Guo Ka Wu Xiao liu Liang Rong Li // *A systematic review and meta-analysis Pharmacological Research.* — 2019. — № 104455. — P.1–10.
252. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis / P. Rutgeerts, W.J. Sandborn, B.G. Feagan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353, № 23. — P.2462–2476.

253. Infliximab induction and maintenance therapy for ulcerative colitis / P. Rutgeerts, W.J. Sandborn, B.G. Feagan [et al.] // *N Engl J Med.* — 2005. — № 353. — P. 2462–2476.
254. Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor Dectin-1 influence colitis / I.D. Iliev, V.A. Funari, K.D. Taylor [et al.] // *Science.* — 2012. — Vol. 336, № 6086. — P. 1314–1317.
255. Intraperitoneal or Subcutaneous / J. Gu, L. Stocchi, F. Remzi, R.P. & Kiran // *Diseases of the Colon & Rectum.* — 2013. — Vol. 56, № 5. — P. 615–621. — DOI: 10.1097/dcr.0b013e3182707682/
256. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe 69 attacks of ulcerative colitis / G. D’Haens, L. Lemmens, K. Geboes [et al.] // *Gastroenterology.* — 2001. — № 120. — P. 1323–1329.
257. Isbell, G. Ulcerative colitis and colon cancer / G. Isbell, B. Levin // *Gastroenterol Clin North Am.* — 1998. — № 17. — P. 773–791.
258. Itzkowitz, S.H. Crohn’s, Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBCSG. Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease / S.H. Itzkowitz, D.H. Present // *74 Inflamm Bowel Dis.* — 2005. — № 11. — P. 314–321.
259. Jess, T. Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010 / T. Jess, M. Frisch, J. Simonsen // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* — 2013. — Vol. 11, № 1. — P. 43–48.
260. Kane, S.V. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review / S.V. Kane, D.J. Bjorkman // *Rev. Gastroenterol. Disord.* — 2003. — № 3. — P. 210–218.
261. Kaplan, G.G. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China / G.G. Kaplan, S.C. Ng // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* — 2016. — № 1. — P. 307–316.
262. Kaplan, G.G. The global burden of IBD; from 2015 to 2025 / G.G. Kaplan // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* — 2015. — № 12. — P. 720–727.

263. Kaplan, G.G. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease / G.G. Kaplan, S.C. Ng // *Gastroenterology*. — 2017. — № 152. — P. 313–321.
264. Kaplan, G.G. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease / G.G. Kaplan, S.C. Ng // *Gastroenterology*. — 2017. — № 152. — P. 313–321.
265. Kelley, S.R. Invited comment on Selvaggi et al.: Is omitting pouchography before ileostomy takedown safe after negative clinical examination in asymptomatic patients with pelvic ileal pouch? / S.R. Kelley, E.J. Dozois // *An observational study. Techniques in Coloproctology*. — 2012. — Vol. 16, № 6. — P. 421–422.
266. Kornbluth, A. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee / A. Kornbluth, D.B. Sachar // *Am J Gastroenterol*. — 2010. — № 105. — P. 501–523.
267. Kornbluth, A. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee / A. Kornbluth, D.B. Sachar // *Am J Gastroenterol*. — 2004. — № 99. — P. 1371–1385.
268. Laparoscopic restorative proctocolectomy / P. Kienle, K. Z'graggen, J. Schmidt [et al.] // *British Journal of Surgery*. — 2004. — Vol. 92, № 1. — P. 88–93. — DOI: 10.1002/bjs.4772.
269. Laparoscopic vs. Open Total Abdominal Colectomy for Severe Colitis / T.P. Chung, J.W. Fleshman, E.H. Birnbaum [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2009. — № 52 (1). — P. 4–10. — DOI: 10.1007/dcr.0b013e3181975701.
270. Larson, D.W. Current concepts and controversies in surgery for IBD / D.W. Larson, J.H. Pemberton // *Gastroenterology*. — 2004. — № 126. — P. 1611–1619.
271. Leijonmarck, C.E. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study / C.E. Leijonmarck, P.G. Persson, G. Hellers // *Gut*. — 1990. — № 31. — P. 329–333.

272. Lennard-Jones, J.E. The clinical outcome of ulcerative colitis depends on how much of the colonic mucosa is involved / J.E. Lennard-Jones // *Scand J Gastroenterol Suppl.* — 1983. — № 88. — P. 48–53.
273. Lepistö, A. Fate of the rectum after colectomy with ileorectal anastomosis in ulcerative colitis / A. Lepistö, H.J. Järvinen // *Scandinavian Journal of Surgery.* — 2005. — Vol. 94, № 1. — P. 40–42. — DOI: 10.1177/145749690509400110/
274. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years / O. Hoie, F.L. Wolters, L. Riis [et al.] // *Gastroenterology.* — 2007. — № 132. — P. 507–515.
275. Management of the rectal stump after emergency subtotal colectomy: which surgical option is associated with the lowest morbidity? / J.P. Trickett, H.S. Tilney, A.M. Gudgeon [et al.] // *Colorectal Disease.* — 2005. — Vol. 7, № 5. — P. 519–522. — DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00875.x.
276. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials / M. Regueiro, Jr.E.V. Loftus, A.H. Steinhart, R.D. Cohen // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2006. — № 12. — P. 979–994.
277. Microscopic activity in ulcerative colitis: What does it mean? / S.A. Riley, V. Mani, M.J. Goodman [et al.] // *Gut.* — 1991. — № 32. — P. 174–178.
278. Minilaparoscopy-assisted natural orifice total colectomy: technical report of a minilaparoscopy-assisted transrectal resection / A.M. Lacy, D. Saavedra-Perez, R. Bravo [et al.] // *Surgical Endoscopy.* — 2012. — Vol. 26, № 7. — P. 2080–2085.
279. Modern use of 5-aminosalicylic acid compounds for ulcerative colitis / C. Le Berre, G. Rodda, M. Nedeljkovic [et al.] // *Expert Opinion on Biological Therapy.* — № 1744. — P. 7682.
280. Moreira, A. da L. Ileorectal Anastomosis and Proctocolectomy with End Ileostomy for Ulcerative Colitis / A. da L. Moreira, I. Lavery // *Clinics in Colon and Rectal Surgery.* — 2010. — Vol. 23, № 4. — P. 269–273. — DOI: 10.1055/s-0030-1268253.
281. Morson, B.C. *Gastrointestinal pathology* / B.C. Morson, I.M.P. Dawson. — Oxford, London : 1972. — 676 c.

282. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: Results from a Norwegian population-based cohort / K.F. Froslic, J. Jahnsen, B.A. Moum [et al.] // *Gastroenterology*. — 2007. — № 133. — P. 412–422.
283. NORD2/CARD 15 genotype and phenotype differences between Ashkenazi and Sephardic Jews with Crohn's disease / A. Kaban, M. Waterman, C.L. Panhuysen [et al.] // *Am J Gastroenterol*. — 2010. — № 10. — P. 104.
284. Obuchowski, N.A. Receiver operating characteristic (ROC) curves: review of methods with applications in diagnostic medicine / N.A. Obuchowski, J.A. Bullen // *Physics in Medicine & Biology*. — 2018. — Vol. 63, № 7. — P. 1–67
285. Olsen, J. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis / J. Olsen, O. Laurberg // *British Journal of Surgery*. — 1999. — Vol. 86, № 4. — P. 493–495. — DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.01076.x.
286. Oral mesalamine (Asacol) for mildly to moderately active ulcerative colitis. A multicenter study / C.A. Sninsky, D.H. Cort, F. Shanahan [et al.] // *Ann Intern Med*. — 1991. — № 115. — P. 350–355.
287. Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit / R.W. Lynch, D. Lowe, A. Protheroe [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. — 2013. — Vol. 38, № 8. — P. 935–945.
288. Parks, A.G. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis / A.G. Parks, R.J. Nicholls // *BMJ*. — 1978. — Vol. 2, № 6130. — P. 85–88.
289. Pastore, R.L.O. Total abdominal colectomy and ileorectal anastomosis for inflammatory bowel disease / R.L.O. Pastore, B.G. Wolff, D. Hodge // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 1997. — Vol. 40, № 12. — P. 1455–1464. — DOI: 10.1007/bf02070712.
290. Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis / P. D.R. Higgins, M. Schwartz, J. Mapili [et al.] // *Gut*. — 2005. — № 54. — P. 782–788.
291. Patología de la colitis ulserosa idiopática / G. Pino [et al.] // *Gas.med.Bilbao*. — 1987. — Vol. 84, № 1–2. — P. 23–33.

292. Perforation of the intestine in IBD. An IMAGE survey / A. Softley, S.E. Clamp, I.A.D. Bouchier [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* — 1988. — № 23 (Suppl 144). — P. 24–26.
293. Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study / A. Ekblom, H.O. Adami, C.G. Helmick [et al.] // *Am J Epidemiol.* — 1990. — № 32. — P. 1111–1119.
294. Polle, S.W. Surgery Insight: minimally invasive surgery for IBD / S.W. Polle, W.A. Bemelman // *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology.* — 2007. — Vol. 4, № 6. — P. 324–335. — DOI: 10.1038/ncpgasthep0839.
295. Positioning therapies in ulcerative colitis / S. Denese, G. Fiorino [et al.] // *Clinical gastroenterology and hepatology.* — 2020. — № 18 — P. 1280–1290.
296. Pouch function and quality of life after successful management of pouch-related septic complications in patients with ulcerative colitis / R. Mennigen, N. Senninger, M. Bruewer, E. Rijcken // *Langenbeck's Archives of Surgery.* — 2011. — Vol. 397, № 1. — P. 37–44.
297. Predicting outcome in severe ulcerative colitis / S.P.L. Travis, J.M. Farrant, C. Ricketts [et al.] // *Gut.* — 1996. — № 38. — P. 905–910.
298. Prevalence of inflammatory bowel disease in two districts of Sri Lanka: a hospital based survey. *BMC* / M.A. Niriella, A.P. De Silva, A.H. Dayaratne [et al.] // *Gastroenterol.* — 2010. — № 10. — P. 32.
299. Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan / K. Asakura, Y. Nishiwaki, N. Inoue [et al.] // *J Gastroenterol.* — 2009. — № 44. — P. 659–665.
300. Prognosis and mortality of ulcerative colitis in Stockholm County, 1955–1979 / O. Brostrom, U. Monsen, B. Nordenwall [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* — 1987. — № 22. — P. 907–913.
301. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease / G.L. Radford-Smith, J.E. Edwards, D.M. Purdie [et al.] // *Gut.* — 2002. — № 51. — P. 808–813.
302. Rachmilewitz, D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: A randomised trial / D. Rachmilewitz // *BMJ.* — 1989. — № 298. — P. 82–86.

303. Radford-Smith, G.L. What is the importance of appendectomy in the natural history of IBD? / G.L. Radford-Smith // *Inflamm Bowel Dis.* — 2008. — № 14 (Suppl 2). — P. 72–74.
304. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis / A.B. Hawthorne, R.F. Logan, C.J. Hawkey [et al.] // *BMJ.* — 1992. — № 305. — P. 20–22.
305. Randomised, controlled trial, of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid-dependent ulcerative colitis / S. Ardizzone, G. Maconi, A. Russo [et al.] // *Gut.* — 2006. — № 55. — P. 47–53.
306. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis / G. Van Assche, G. D’Haens, M. Noman [et al.] // *Gastroenterology.* — 2003. — № 125. — P. 1025–1031.
307. Rao, S.S. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis / S.S. Rao, C.D. Holdsworth, N.W. Read // *Gut.* — 1988. — № 29. — P. 342–345.
308. Rectosigmoid stump washout as an alternative to permanent mucous fistula in patients undergoing subtotal colectomy for ulcerative colitis in emergency settings / G. Pellino, G. Sciaudone, G. Candilio [et al.] // *BMC Surgery.* — 2012. — № 12 (Suppl 1). — P. 31. — DOI: 10.1186/1471-2482-12-s1-s31.
309. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity / S.P. Travis, D. Schnell, P. Krzeski [et al.] // *Gastroenterology.* — 2013. — № 145. — P. 987–995.
310. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression / D. Turner, C.M. Walsh, A.H. Steinhart, A.M. Griffiths // *Clin Gastroenterol Hepatol.* — 2007. — № 5. — P. 103–110.
311. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies comprising 9 317 patients / W.E. Hunting, E. Buskens, I. van der Tweel [et al.] // *Dig Surg.* — 2005. — № 22. — P. 69–79.
312. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: a double-blind, placebo-controlled trial / P. Gionchetti, F. Rizzello, A. Ferrieri [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44, № 6. — P. 1220–1221.

313. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study / L. Lakatos, G. Mester, Z. Erdelyi [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* — 2006. — № 12. — P. 205–211.
314. Ritchie, J.K. Clinical outcome of the first ten years of ulcerative colitis and proctitis / J.K. Ritchie, J. Powell-Tuck, J.E. Lennard-Jones // *Lancet.* — 1978. — № 1. — P. 1140–1143.
315. Robotic-assisted laparoscopic surgery for restorative proctocolectomy with ileal J pouch-anal anastomosis / R. Pedraza, C.B. Patel, D.I. Ramos-Valadez, E.M. Haas // *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies.* — 2011. — Vol. 20, № 4. — P. 234–239.
316. Safety, feasibility, and short-term outcomes in 588 patients undergoing minimally invasive ileal pouch-anal anastomosis: a single-institution experience / S.-J. Baek, E.J. Dozois, K.L. Mathis [et al.] // *Techniques in Coloproctology.* — 2016. — Vol. 20, № 6. — P. 369–374.
317. Safety, Feasibility, and short-term outcomes of laparoscopic ileal-pouch-anal anastomosis / D.W. Larson, R.R. Cima, E.J. Dozois [et al.] // *Annals of Surgery.* — 2006. — Vol. 243, № 5. — P. 667–672. — DOI: 10.1097/ 01.sla.0000216762.834.
318. Sandborn, W.J. Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine prodrugs used in the management of ulcerative colitis / W.J. Sandborn, S.B. Hanauer // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2003. — № 17. — P. 29–42.
319. Sandborn, W.J. Transdermal nicotine for ulcerative colitis / W.J. Sandborn, W.J. Tremaine, R.D. Hurt // *Ann Intern Med.* — 1997. — № 127. — P. 491–493.
320. 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. — № 317. — P.1625–1629.
321. Scoglio, D. Surgical treatment of ulcerative colitis: Ileorectal vs ileal pouch-anal anastomosis / D. Scoglio // *World Journal of Gastroenterology.* — 2014. — Vol. 20, № 37. — 13211. — DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13211.

322. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis / A. Dignass, R. Eliakim, F. Magro [et al.] // *J Crohns Colitis*. — 2012. — № 6. — P. 965–990.
323. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management / A. Dignass, J.O. Lindsay, A. Sturm [et al.] // *J Crohns Colitis*. — 2012. — № 6. — P. 991–1030.
324. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis / M. Rutter, B. Saunders, K. Wilkinson [et al.] // *Gastroenterology*. — 2004. — № 126. — P. 451–459.
325. Sexual function, body image, and quality of life after laparoscopic and open ileal pouch-anal anastomosis / D.W. Larson, M.M. Davies, E.J. Dozois [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2008. — Vol. 51, № 4. — P. 392–396. — DOI: 10.1007/s10350-007-9180-5.
326. Shivanada, S. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study of the inflammatory bowel disease EC-IBD / S. Shivanada, J. Lennard-Jones, R. Logan // *Gut*. — 1996. — Vol. 39, № 5. — P. 690–697.
327. Skinner, J.M. Argentaffin cells in ulcerative colitis / J.M. Skinner, R. Whitehead, J. Piris // *Gut*. — 1971. — № 12. — P. 636–638.
328. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis / S.S. Mahid, K.S. Minor, R.E. So to [et al.] // *Mayo Clin Proc*. — 2006. — № 81. — P. 1462–1471.
329. Sonnenberg, A. Period and generation effect on mortality from idiopathic inflammatory bowel disease / A. Sonnenberg, T.R. Koch // *Dig Dis Sci*. — 1989. — № 34. — P. 1720–1729.
330. Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977–2001 / L. Lakatos, G. Mester, Z. Erdelyi [et al.] // *World J Gastroenterol*. — 2004. — № 10. — P. 404–409.
331. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County / K.V. Winther, T. Jess, E. Langholz [et al.] // *Gastroenterology*. — 2003. — № 125. — P. 1576–1582.

332. Sutherland, L. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis / L. Sutherland, J.K. Macdonald // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — № CD000543. — P. 1–47.
333. Sutherland, L.R. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis / L.R. Sutherland, G.R. May, E.A. Shaffer // *Ann Intern Med.* — 1993. — № 118. — P. 540–549.
334. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease / S.R. Vavricka, S.M. Spigaglia, G. Rogler [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases.* — 2012. — Vol. 18, № 3. — P. 496–505.
335. The effect of appendectomy on the course of ulcerative colitis: a systematic review / T.J. Gardenbroek, E.J. Eshuis, C.L. Ponsioen [et al.] // *Colorectal Dis.* — 2012. — № 14. — P. 545–553.
336. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: A systematic review / J.A. Cornish, E. Tan, J. Teare [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum.* — 2007. — Vol. 50, № 8. — P. 1128–1138. — DOI: 10.1007/s10350-007-0240-7/
337. The emergence of inflammatory bowel disease in the Asian Pacific region / Q. Ouyang, R. Tandon, K-L. Goh [et al.] // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 21. — P. 408–413.
338. The fate of the rectal stump after subtotal colectomy for ulcerative colitis / J.R. Oakley, I.C. Lavery, V.W. Fazio [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum.* — 1985. — Vol. 28, № 6. — P. 394–396. — DOI: 10.1007/bf02560219.
339. The impact of clinical information on the assessment of endoscopic activity: Characteristics of the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) / S.P. Travis, D. Schnell, B.G. Feagan [et al.] // *J Crohns Colitis.* — 2015. — № 9. — P. 607–616.
340. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study / W.J. Faubion, E.J. Loftus, W.S. Harmsen [et al.] // *Gastroenterology.* — 2001. — № 121. — P. 255–60.

341. The potential benefits and disadvantages of laparoscopic surgery for ulcerative colitis: A review of current evidence / C.J. Buskens, S. Sahami, P.J. Tanis, W.A. Bemelman // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. — 2014. — Vol. 28, № 1. — P. 19–27.
342. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. An epidemiologic study / O. Broström, R. Löfberg, B. Nordenvall [et al.] // *Scand J Gastroenterol*. — 1987. — № 22. — P. 1193–1199.
343. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: A meta-analysis / J.A. Cornish, E. Tan, C. Simillis [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 103, № 9. — P. 2394–2400. — DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02064.x.
344. The treatment of refractory ulcerative colitis / Pineton de Chambrun G. Tassy B., Kollen L. Dufour G. Valats J.-C. [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. — 2018. — № 32-33 — P. 32–33, 49–57.
345. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extraintestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders / F. Magro, P. Gionchetti, R. Eliakim [et al.] // *J Crohns Colitis*. — 2017. — № 11. — P. 649–670.
346. Tissue eosinophils count in ulcerative colitis / P. Paoluzi [et al.] // *Ital. J. Gastroenterol*. — 1984. — Vol. 16, № 2. — P. 99–101.
347. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis / W.J. Sandborn, S. Ghosh, J. Panes [et al.] // *N Engl J Med*. — 2012. — Vol. 367, № 7. — P. 616–624.
348. Total Laparoscopic Approach Reduces the Infertility Rate After Ileal Pouch-Anal Anastomosis / L. Beyer-Berjot, L. Maggiori, D. Birnbaum [et al.] // *Annals of Surgery*. — 2013. — Vol. 258, № 2. — P. 275–282.
349. Total laparoscopic proctocolectomy with Brooke ileostomy: a novel incisionless surgical treatment for patients with ulcerative colitis / D.W. Larson, E. Dozois, W.J. Sandborn, R. Cima // *Surgical Endoscopy*. — 2005. — Vol. 19, № 9. — P. 1284–1287. — DOI: 10.1007/s00464-004-8245-y.

350. 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 [et al.] // *Can J Gastroenterol.* — 2005. — № 19 (Suppl A). — P. 5–36.
351. Toxic megacolon / M. Leppkes, M. Ganslmayer, R. Strauss, M.F. Neurath // *Med Klin Intensivmed Notfmed.* — 2015. — № 110 (7). — P. 500–505.
352. Travis, S.P. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? / S.P. Travis, L. Dinesen // *Pract. Gastroenterol.* — 2010. — № 30. — P. 17–20.
353. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the  $\alpha 4\beta 7$  integrin / B.G. Feagan, G.R. Greenberg, G. Wild [et al.] // *N Engl J Med.* — 2005. — № 352. — P. 2499–2507.
354. Tumor fibroblast-derived epiregulin promotes growth of colitis-associated neoplasms through ERK / C. Neufert, C. Becker, Ö. Türeci [et al.] // *J Clin Invest.* — 2013. — Vol. 123, № 4. — P. 1428–1443.
355. Ulcerative colitis / R. Ungaro, S. Mehandru, P. Allen, Peyrin-Biroulet // *The Lancet.* — 2017. — № 389 (10080). — P. 1756–1770.
356. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study / A. Ekbom, C. Helmick, M. Zack, H.O. Adami // *N Engl J Med.* — 1990. — № 323. — P. 1228–1233.
357. Ulcerative colitis in Northern Portugal and Galicia in Spain / M. Barreiro-de-Acosta, F. Magro, D. Carpio [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* — 2010. — № 16. — P. 1227–1238.
358. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study) / M. Henriksen, J. Jahnsen [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* — 2006. — Vol. 12, № 7. — P. 543–550.
359. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000 / C.G. Loftus, Jr., E.V. Loftus, W.S. Harmsen [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* — 2007. — № 13. — P. 254–261.
360. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000 / C.G. Loftus, E.V. Loftus, W.S. Harmsen [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* — 2007. — № 3. — P. 254–261.

361. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis / B.G. Feagan, P. Rutgeerts, B.E. Sands [et al.] // *N Engl J Med.* — 2013. — Vol. 369, № 8. — P. 699–710.
362. Victoria, C.R. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil / C.R. Victoria, L.Y. Sassak, H.R. Nunes // *Arq Gastroenterol.* — 2009. — № 46. — P. 20–25.
363. Walsh, A. Mucosal healing as a target of therapy for colonic inflammatory bowel disease and methods to score disease activity / A. Walsh, R. Palmer, S. Travis // *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America.* — 2014. — Vol. 24, № 3. — P. 367–378.
364. Wang, Y.F. Progression of inflammatory bowel disease in China / Y.F. Wang, Q. Ouyang, R.W. Hu // *J. Dig. Dis.* — 2010. — Vol. 11. — P. 76–82.
365. Watson, A.J. Paneth cells in the large intestine in ulcerative colitis / A.J. Watson, A.D. Roy // *J. Pathol. Bact.* — 1960. — № 80. — P. 309–316.
366. Wilks, S. Inflammations of the large intestine. Lecture on pathological anatomy / S. Wilks, W. Moxon. — 2nd ed. — London : A. Churchill Ltd, 1875. — P. 672
367. Working team report. Indications and timing of surgery for severe ulcerative colitis / D.P. Jewell, R. Caprioli, N. Mortensen [et al.] // *Gastroenterol Int.* — 1991. — № 4. — P. 161–164.
368. X3CR1(+) mononuclear phagocytes control immunity to intestinal fungi / I. Leonardi, X. Li, A. Semon [et al.] // *Science.* — 2018. — Vol. 359, № 6372. — P. 232–236.
369. Xie, J. Cancer in inflammatory bowel disease / J. Xie, S.H. Itzkowitz // *World J Gastroenterol.* — 2008. — № 14. — P. 378–389.