

Кудишина Мария Михайловна

**Особенности течения и диагностики
воспалительных заболеваний кишечника
с внекишечными проявлениями**

3.1.18. - Внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: Козлова Ирина Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Абдулганиева Диана Ильдаровна**, доктор медицинских наук, профессор; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой госпитальной терапии;

Князев Олег Владимирович, доктор медицинских наук; государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника.

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Защита состоится «___»_____2022 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.066.03 ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки по адресу: г. Саратов, ул. 53-й Стрелковой Дивизии, 6/9, к.5 и на сайте (<http://www.sgm.ru/sci/dissov>) ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава России.

Автореферат разослан «___»_____2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
доцент

Т.Е. Липатова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) – актуальная проблема современной гастроэнтерологии [О.В. Князев и соавт., 2020]. Значимость данной патологии обусловлена неуклонным ростом заболеваемости как в России [О.В. Князев и соавт., 2017], так и в мире [S.C. Ng et al., 2018], инвалидизирующим влиянием на соматическую, психоэмоциональную и профессиональную сферы жизни пациентов [К.К. Яхин и соавт., 2014]. Прогрессирующее течение ВЗК, развитие опасных для жизни осложнений, наличие системных проявлений заболевания в совокупности с измененной социальной и ментальной составляющей определяют неудовлетворительное качество жизни пациентов [Е.С. Бодрягина и соавт., 2012].

ЯК и БК – группа заболеваний с преимущественно иммунологическими механизмами, которые во многом определяют системность клинических проявлений [Е.А. Конович и соавт., 2013]. Известно, что до 45% пациентов с ВЗК имеют ВКП [K.L. Isaaks, 2017]. Дебют ВЗК с ВКП затрудняет диагностический поиск [И.Л. Кляритская и соавт., 2017].

Частота ВКП при ЯК и БК у значительного числа пациентов обуславливает необходимость поиска новых дополнительных критериев диагностики. Анализ течения ЯК и БК с ВКП при различной продолжительности анамнеза, фенотипе, активности текущей атаки ВЗК с учетом ответа на терапию стероидами не проводился.

Степень разработанности темы

ЯК и БК - мультифакториальные заболевания, имеющие сходные факторы риска и механизмы развития. Развитие ВЗК – результат взаимодействия генетических предикторов, особенностей иммунной системы, микробиоты кишечника, психоэмоционального, социального факторов, окружающей среды [Е.А. Конович и соавт., 2013]. Ведущей концепцией патогенеза ВЗК остается иммунологическая [Ch.O. Elson et al., 2010].

Внимание исследователей привлекают эпителиоциты, иммунопозитивные к серотонину, вазоактивному кишечинальному пептиду, мелатонину [М.А. Осадчук и соавт., 2000]. В то же время отсутствуют сведения о показателях количественной плотности эпителиоцитов, иммунопозитивных к CD₃, а также сведения о морфометрических характеристиках эпителиоцитов, иммунопозитивных к СЖК.

Недостаточно данных о связи различных ВКП с морфологическими особенностями слизистой оболочки толстой кишки (СОТК), с особенностями течения ВЗК, вариантом ответа на стероидную терапию. Нет данных о морфометрических характеристиках колоноцитов, иммунопозитивных к СЖК и CD₃, при ВЗК.

Не проводились исследования частоты, клинико-морфологических вариантов патологии печени, желчнокаменной болезни (ЖКБ), патологии опорно-двигательного аппарата (ОДА), остеопенического синдрома в сопоставлении с фенотипом, вариантом течения, тяжестью текущей атаки ВЗК, характером ответа на стероидную терапию, показателями количественной плотности, относительной площади колоноцитов эпителия

и собственной пластинки СОТК, иммунопозитивных с СЖК и CD₃. Все изложенное определило цель исследования.

Цель исследования

Определить особенности течения и диагностики воспалительных заболеваний кишечника с внекишечными проявлениями.

Задачи исследования

У пациентов с ВЗК изучить:

1. клинико-эндоскопические и морфологические особенности ВЗК, совокупную частоту анализируемых ВКП (неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), ЖКБ, патологии опорно-двигательного аппарата (ОДА));
2. частоту, клинико-лабораторные и инструментальные особенности НАЖБП и ЖКБ;
3. частоту, клинико-рентгенологические и лабораторно-инструментальные особенности патологии ОДА (периферических и осевых спондилоартропатий, остеопенического синдрома);
4. морфометрические показатели относительной площади и оптической плотности колоноцитов, иммунопозитивных к синтазе жирных кислот (СЖК) и количественной плотности колоноцитов эпителия и собственной пластинки СОТК, иммунопозитивных к CD₃;
5. сопоставить анализируемые параметры с фенотипом, вариантом течения, длительностью анамнеза, ответом на терапию стероидами, и предложить математические модели диагностики ВЗК с ВКП.

Научная новизна исследования

Впервые при ВЗК определены клинико-эндоскопические особенности кишечника при ВКП с оценкой иммуногистохимических и морфометрических показателей (количественной плотности, оптической плотности и относительной площади экспрессии) колоноцитов, иммунопозитивных к СЖК и CD₃.

Впервые при ВЗК проведен анализ НАЖБП, ЖКБ, периферических артропатий (ПА) I-го типа, остеопенического синдрома в сопоставлении с фенотипом, вариантом течения, клинико-anamнестическими особенностями. Впервые определены связи клинико-anamнестических данных, инструментальных и лабораторных особенностей ВЗК с ВКП с ответом на терапию стероидами. Впервые проанализированы клинико-морфологические варианты НАЖБП (стеатоза, стеатогепатита, фиброза) с оценкой степени стеатоза по УЗ-критериям.

Впервые при ВЗК определены инструментальные и биохимические маркеры остеопенического синдрома с применением метода денситометрии пяточной кости и анализом биохимических маркеров костного ремоделирования по содержанию в сыворотке крови ионизированного кальция, тартратрезистентной кислой фосфатазы, щелочной фосфатазы.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая и практическая значимость исследования заключается в определении дополнительных критериев диагностики ВКП при ЯК и БК с учетом

клинико-anamнестических данных, особенностей течения, тяжести текущей атаки, варианта ответа на терапию ВЗК. Впервые определено клиническое значение количественного определения относительной площади и оптической плотности экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к СЖК, нарушения которой ассоциированы с ВКП. Впервые определено клиническое значение количественной плотности CD₃-иммунопозитивных колоноцитов эпителия и собственной пластинки СОТК при ВЗК с ВКП. Результаты исследования стали основой для математических моделей верификации ВКП. Предложены математические модели диагностики НАЖБП, ЖКБ, остеопенического синдрома при ВЗК.

Методология и методы исследования

Исследование было одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ (протокол №10 от 05.06.2018г.). В начале исследования были изучены отечественные и зарубежные литературные данные об актуальности проблемы ВЗК, особенностях их клиники с учетом ВКП. Определены цель и задачи исследования, объекты исследования (ВЗК с патологией печени, желчного пузыря и опорно-двигательного аппарата), разработан его дизайн. Оформлена и опубликована база данных пациентов, включенных в исследование. В исследовании применены современные и информативные клинические, инструментальные и лабораторные методы диагностики: биохимические, ультразвуковые исследования разных клинико-морфологических вариантов НАЖБП, остеопении, исследования минеральной плотности костной ткани (МПКТ) методом двухэнергетической абсорбциометрии, морфометрические и иммуногистохимические особенности колоноцитов, позитивных к СЖК и CD₃. Проведен анализ всех изучаемых клинико-лабораторных и инструментальных параметров с учетом анамнеза, фенотипа, активности текущего обострения, эффекта стероидной терапии.

Для статистической обработки данных были использованы методы описательной статистики, параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Вилкоксона) методы. Определены коэффициенты корреляции Спирмена, χ -квадрат Пирсона с поправкой Йетса (χ^2), отношение шансов. Для построения прогностических математических моделей применены методы множественной линейной и логистической регрессии [Ланг Т.А., Сесик М., 2016]. Качество модели, полученной методом линейной регрессии, проверялось с использованием коэффициента множественной детерминации (R^2), скорректированного коэффициента детерминации, F-критерия Фишера (F), анализа распределения регрессионных остатков. Прогностическая сила модели, разработанной с помощью логистической регрессии, оценивалась с учетом её чувствительности, специфичности, подсчета площади под ROC-кривыми (receiver operating characteristic) – AUC (area under ROC curve).

Положения, выносимые на защиту

1. Суммарная частота внекишечных проявлений (неалкогольной жировой болезни печени, желчнокаменной болезни, патологии опорно-двигательного аппарата) при язвенном колите составила 33,1%, при болезни Крона - 54,1%. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника были ассоциированы с высокой

клинико-эндоскопической активностью, стероидозависимостью, с непрерывным течением язвенного колита.

2. У 12,7% пациентов с язвенным колитом верифицирована неалкогольная жировая болезнь печени (стеатоз - 65% пациентов, стеатогепатит - 35% пациентов, фиброз F2 стадии - 35% пациентов). у 27,1% пациентов с болезнью Крона верифицирована неалкогольная жировая болезнь печени (стеатоз - 80% пациентов, стеатогепатит - 20% пациентов, фиброз F1 стадии - 50% пациентов, фиброза F2 стадии - 20% пациентов).

3. Желчнокаменная болезнь на момент включения в исследование была выявлена при язвенном колите у 11,5% пациентов и при болезни Крона - у 10,8%, была ассоциирована с анамнезом заболевания более 5 лет; при язвенном колите – с женским полом, рецидивирующим течением; при болезни Крона – со снижением ИМТ, хирургическим анамнезом, стероидозависимостью.

4. Периферические артропатии I-го типа выявлены у 8,9% пациентов с язвенным колитом и у 10,8% пациентов с болезнью Крона, предшествовали кишечным симптомам у 2,5% пациентов с язвенным колитом и у 2,7% пациентов с болезнью Крона. Остеопенический синдром выявлен у 16,5% пациентов с язвенным колитом, у 32,4% пациентов с болезнью Крона.

5. При воспалительных заболеваниях кишечника с внекишечными проявлениями повышена количественная плотность CD₃-позитивных колоноцитов эпителия, максимальные изменения при неалкогольной жировой болезни печени ассоциированы с болезнью Крона. При воспалительных заболеваниях кишечника с внекишечными проявлениями повышена относительная площадь и оптическая плотность колоноцитов, иммунопозитивных к синтазе жирных кислот, с максимальным повышением при желчнокаменной болезни на фоне болезни Крона.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов была достигнута за счет достаточного количества включенных в исследование пациентов, современных и адекватных лабораторных и инструментальных тестов, соответствующих задачам работы. Применены методы описательной статистики, параметрические и непараметрические методы обработки данных (программы Microsoft Office Excel 2013, Statistica 6.0).

Согласно заключению комиссии по проверке первичной документации все материалы исследования были получены автором лично и являются достоверными.

Личный вклад автора в получение результатов исследования

Автором были самостоятельно сформулированы цели и задачи, разработан дизайн исследования, изучены литературные данные по теме диссертационного исследования, выполнено клиническое обследование пациентов, описаны результаты лабораторных и инструментальных исследований с использованием методов статической обработки, написаны научные публикации, диссертационная работа, автореферат. Результаты исследований в форме докладов и публикаций представлены автором на научных конференциях.

Внедрение результатов исследования

Выявленные в исследовании частота разных вариантов ВКП, установленные связи с фенотипом, длительностью, характером течения ВЗК, особенностями текущего обострения, вариантом ответа на терапию стероидами, с показателями количественной плотности CD₃-позитивных колоноцитов эпителия и собственной пластинки СОТК, показателями оптической плотности и относительной площади СЖК-позитивных колоноцитов могут быть использованы для повышения качества диагностики ВЗК с ВКП (НАЖБП, ЖКБ, патологией ОДА).

Результаты исследования внедрены в практику лечебной работы гастроэнтерологического отделения ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница №5», в учебный процесс на кафедре терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России при подготовке ординаторов и врачей по специальности 31.08.28 Гастроэнтерология, 31.08.49 Терапия.

Публикации и апробация результатов исследования

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на межрегиональных научно-практических конференциях «Проблемы гастроэнтерологии: достижения и перспективы» (г. Саратов, 2019), «Болезни кишечника в практике терапевта и гастроэнтеролога» (г. Саратов, 2021), «Мультидисциплинарный подход в гастроэнтерологии: диагностика и тактика ведения коморбидных пациентов» (г. Саратов, 2021). Основные положения диссертации были обсуждены на совместном заседании кафедр терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, факультетской терапии, госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России.

По результатам исследования опубликованы 16 научных работ, из них 5 статей в журналах из перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертаций, 3 статьи - в журналах, входящих в международную базу Scopus.

Получено свидетельство №2019622074 от 14.11.2019 г. о государственной регистрации базы данных «Эпидемиологические и клиничко-морфологические критерии диагностики воспалительных заболеваний кишечника».

Материалы диссертационного исследования отражены в изданных учебных пособиях для ординаторов по специальностям 31.08.28 Гастроэнтерология, 31.08.49 Терапия (Болезни кишечника: учеб. пособие / И.В.Козлова, Ю.Н. Мясина, А.Л. Пахомова, М.М. Кудишина, Т.А. Тихонова, А.В. Власов. – Саратов, 2019. – 174 с.; Синдром диареи в клинической практике: учеб. пособие / А.А. Шульдяков, И.В. Козлова, Е.П. Ляпина, К.Х. Рамазанова, С.А. Сатарова, А.Л. Пахомова, Ю.Н. Мясина, А.П. Быкова, Т.А. Тихонова, М.М. Кудишина. – Саратов, 2021. – 226с.).

Соответствие паспорту специальности и связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни, а также общей тематике научно-исследовательской работы кафедры терапии,

гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России «Факторы риска, механизмы возникновения, алгоритмы диагностики заболеваний органов пищеварения. Коморбидность при патологии желудочно-кишечного тракта» (номер государственного учета АААА-А18-118103090015-3).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 173 страницах печатного текста, содержит введение, обзор литературы, главу, посвященную материалам и методам исследования, две главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 27 рисунками, 59 таблицами. Библиография содержит 346 источников, в том числе 59 публикаций отечественных, 287 – иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Первично обследованы 297 пациентов с ВЗК, из которых в исследование были включены 194 пациента (157 - с ЯК, 37 - с БК). Пациенты находились в гастроэнтерологическом отделении и в дневном стационаре на базе ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница №5» в период 2017-2020 гг. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (протокол №10 от 05.06.2018г.). До начала исследования каждый пациент получал подробную информацию о нем и подписывал информированное согласие на участие в исследовании. База данных «Эпидемиологические и клиничко-морфологические критерии диагностики воспалительных заболеваний кишечника» зарегистрирована в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (свидетельство №2019622074 от 14.11.2019).

Критерии включения в исследование: пациенты с верифицированными ВЗК (ЯК и БК) в возрасте от 18 до 65 лет, наличие ВКП: НАЖБП, ЖКБ, ПА I-го типа и анкилозирующий спондилит (АС), остеопенический синдром; подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: беременность и период лактации, сопутствующие соматические заболевания органов сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, эндокринной систем с признаками декомпенсации; дивертикулярная болезнь кишечника, микроскопический колит, острые и хронические кишечные инфекции и паразитарные инвазии ЖКТ, язвенная болезнь в фазе обострения, реактивные артриты, постинфекционные, в том числе болезнь Рейтера, ревматоидный артрит, ювенильный артрит, подагра; прием антибиотиков, препаратов тироксина, антиконвульсантов, противопаразитарных, нестероидных противовоспалительных препаратов, в ближайшие 12 недель до включения в исследование; неоплазия любой локализации, алкогольные, вирусные, генетические, лекарственно-индуцированные заболевания печени; отказ от участия в исследовании.

ЯК диагностирован у 157 пациентов (70 мужчин, 87 женщин). Средний возраст пациентов с ЯК составил 44[33;60] лет. БК диагностирована у 37 пациентов (24 мужчины,

13 женщин). Средний возраст пациентов с БК - $47,76 \pm 15,1$ лет. Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц в возрасте $41,3 \pm 11,3$ лет (в пределах от 18 до 65 лет), из них 15 мужчин и 15 женщин.

С учетом нозологии и наличия / отсутствия ВКП пациенты с ВЗК были разделены на 4 группы: 1-я группа – пациенты с ЯК без ВКП (105 пациентов), 2-я группа – пациенты с ЯК и ВКП (52 пациента), 3-я группа – пациенты с БК без ВКП (17 пациентов), 4-я группа – пациенты с БК и ВКП (20 пациентов).

Исследование выполнено в дизайне простого открытого одномоментного нерандомизированного исследования. Пациентов включали в исследование на 6-8-й день пребывания в клинике. Учитывали сроки дебюта и верификации диагноза, общую длительность болезни, фенотип, тяжесть атаки, характер базисной терапии и ответ на терапию стероидами, оперативные вмешательства на кишечнике.

ВЗК верифицировали в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России (РГА, 2020, 2021) [15,18].

При сборе анамнеза учитывались симптомы дебюта заболевания, сроки постановки диагноза, оперативные вмешательства. Оценивались длительность анамнеза и тяжесть атаки с учетом индексов Мейо и Truelove-Witts при ЯК, индекса Беста при БК, стероидорезистентность и -зависимость.

Всем пациентам выполняли общий и биохимический анализы крови: АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, билирубины общий и прямой, общий холестерин и липидный спектр, глюкоза, С-реактивный белок, протеинограмма, железо сыворотки крови, определяли железо, церулоплазмин в сыворотке крови, экскрецию меди с мочой, для исключения вирусной этиологии - определяли маркеры HBs, анти-HCV, анти-HAV IgG; общий анализ мочи.

Проводилось копрологическое исследование. В качестве неинвазивного маркера активного воспалительного процесса при ВЗК исследовали фекальный кальпротектин (лаборатория KDL, г. Саратов).

Исследование кишечника включало ректороманоскопию/колоноскопию (фиброколоноскоп «Pentax» FC-38LV, Япония, 2016) с взятием биоптатов из неизмененных отделов, а также из визуально измененных участков СОТК. У 24,2% пациентов наряду с эндоскопическими методами учитывались результаты ирригоскопии с двойным контрастированием. Выполняли общеморфологическое, иммуногистохимическое исследование колонобиоптатов, морфометрический анализ количественной плотности колоноцитов, иммунопозитивных CD₃ (использовали первичные антитела «Monoclonal Mouse Anti-Human CD₃» (Clone 4B12, DAKO), оптической плотности и относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к СЖК (использовали первичные антитела «Rabbit polyclonal Anti-Fatty Acid Synthase» (ab4666, Abcam, USA).

НАЖБП (стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз), ЖКБ, патологию ОДА рассматривали как внекишечные проявления ВЗК [Harbord M. et al., 2016]. НАЖБП при ВЗК верифицирована в соответствии с клиническими рекомендациями РГА, EASL

[Лазебник Л.Б. и др., 2021; EASL-EASO, 2021]. При НАЖБП, наряду с биохимическим анализом крови, определяли индекс стеатоза по формуле Lee: $IS = 8 \times \text{АЛТ}/\text{АСТ} + \text{ИМТ} (+2 - \text{у женщин})$ [Lee, J.H., 2009]. Верификацию ЖКБ проводили с учетом клинических рекомендаций РГА [Ивашкин В.Т. и др., 2016]. Инструментальные методы диагностики патологии печени и желчного пузыря включали УЗИ органов брюшной полости (аппарат УЗИ «Hitachi», Япония, 2008), эластометрию печени («Fibroscan», Франция, 2007). Для исключения алкогольного поражения печени собирали алкогольный анамнез, включавший опрос пациентов с выяснением суточной дозы алкоголя, предпочитаемых спиртных напитков (тест CAGE).

Скрининг патологии ОДА проводили с применением опросника Д.И. Абдулганиевой с соавт. [Д.И. Абдулганиева и др., 2018]. Диагностика ПА I-го типа, спондилоартрита проводилась совместно с ревматологами [Ассоциация ревматологов России, 2018; van der Heijde D. et al., 2017]. В исследование включались пациенты, предъявляющие жалобы на суставные боли, утреннюю скованность в суставах, либо имеющие установленный диагноз спондилоартрита. Проводилось клиническое обследование, учитывались результаты рентгенологического исследования суставов, ревматоидного фактора, антител к циклическому цитрулинированному пептиду, содержания мочевой кислоты. Структурные изменения ОДА были верифицированы при рентгенологическом исследовании суставов, крестцово-подвздошного сочленения, позвоночника («Philips», США, 2012).

Оценка минеральной плотности костной ткани (МПКТ) включала определение показателя T-score методом двухэнергетической абсорбциометрии пяточной кости («Calscan», Швеция, 2008), а также биохимических маркеров костного моделирования: концентрации кислой и щелочной фосфатазы, ионизированного кальция [Карпова Н.Ю. и др., 2016; Dobnig H. et al., 2005; Fohr V. et al., 2003].

Результаты исследования

Среди многообразия ВКП при ВЗК нами целенаправленно были обследованы пациенты с патологией печени, желчного пузыря, ОДА, остеопеническим синдромом. ВКП были выявлены у 52 пациентов с ЯК (30 женщин и 22 мужчины), у 20 пациентов - с БК (6 женщин, 14 мужчин). Распределение пациентов с ВКП при ЯК и БК представлено на рисунке 1.

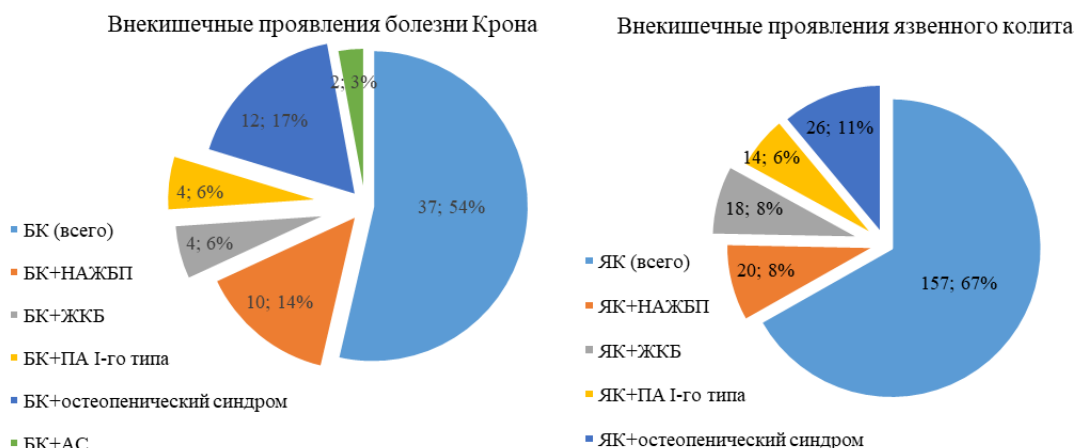


Рисунок 1. Распределение пациентов с ВКП при ЯК и БК.

Средний возраст пациентов с ЯК и ВКП составил $52,7 \pm 16,3$ лет, что значимо превышает средний возраст пациентов с ЯК без ВКП ($p=0,003$; $W=3518,5$). При БК с ВКП значимо преобладали мужчины, по сравнению с ЯК ($p=0,02$; $\chi^2=5,61$; $OR=4,34$). Средний возраст пациентов с БК составил $45,1 \pm 16,4$ лет.

Нами были проанализированы клиничко-anamнестические особенности пациентов с ВЗК и ВКП (таблица 1).

Таблица 1 - Клиничко-anamнестические особенности пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и внекишечными проявлениями

Группы сравнения	ЯК с ВКП	БК с ВКП	ЯК без ВКП	БК без ВКП
	(n=52)	(n=20)	(n=105)	(n=17)
Данные анамнеза	Me[1st Qu;3st Qu] / M \pm sd / абс. число (%)			
Длительность «кишечных симптомов» до постановки диагноза, лет	3,25 \pm 1,4	2,5[2;7,25]	0,5 \pm 0,2*	8[6;17]
Течение				
• непрерывное	19 (36,5)	6 (30)	14 (13,3)*	6 (35,3)
• рецидивирующее	33 (63,5)	14 (70)	91 (86,7)*	11 (64,7)**
Тяжесть атаки				
• легкая	14 (26,9)	6 (30)	44 (41,9)	8 (47,1)
• средняя	30 (57,7)	9 (45)	39 (37,1)	6 (35,3)
• тяжелая	8 (15,4)	5 (25)	24 (21)	3 (17,6)
Стероидозависимость	3 (5,8)	4 (20)*	1 (0,9)	1 (5,9)
Стероидорезистентность	-	4 (20)	-	-

Примечание: * - статистически значимое различие с ЯК с ВКП, ** - статически значимое различие с ЯК без ВКП ($p<0,05$).

У большинства пациентов (84,6% - с ЯК, 55% - с БК) заболевание верифицировали в первые 12 месяцев от дебюта кишечных симптомов. Продолжительность БК на момент включения в исследование составила $5,1 \pm 2,2$ лет, при ЯК - $10,4 \pm 4,6$ лет. У 15,4% пациентов с ЯК и 45% пациентов с БК болезнь дебютировала с внекишечных симптомов, длительность которых до постановки диагноза составила при ЯК $3,25 \pm 1,4$ лет и при БК - $2,5[2;7,25]$ лет. Обращал внимание более поздний возраст дебюта ЯК с ВКП ($41,7 \pm 18,6$ лет) по сравнению с ЯК без ВКП ($p=0,03$; $t=4,2$).

Установлено, что ВКП чаще выявляли при непрерывном течении ЯК с ($p=0,03$; $\chi^2=4,9$), ВКП при БК выявлены как при непрерывном, так и при рецидивирующем течении.

Анализ клинических особенностей ВЗК с ВКП показал, что характер абдоминальной боли с учетом ВКП был различным. При БК с ВКП боль чаще локализовалась по ходу кишечника ($p=0,023$, $OR=8,45$) и околопупочной областях ($p=0,008$) по сравнению с ЯК с ВКП, по сравнению с ЯК без ВКП – чаще локализовалась в правой подвздошной области ($p=0,005$).

Анализ результатов копрологического исследования пациентов с ВЗК и ВКП выявил изменения, соответствующие тяжести текущей атаки заболевания, без различия в показателях копрограммы с учетом ВКП.

Нами проанализированы показатели кальпротектина при ВЗК с учетом ВКП. Выявлено значимое повышение концентрации этого биомаркера при наличии ВКП. Максимальные значения кальпротектина выявлены при ЯК с ВКП – 542[294,8;727,5] мг/кг. Очевидно более высокая активность воспаления в кишке, определенная по этому показателю, может быть одним из критериев ВКП.

Анализ эндоскопических и морфологических особенностей толстой кишки показал, что у 76,9% пациентов с ЯК и ВКП диагностирован левосторонний колит, у 15,4% пациентов – тотальный колит; у 7,7% пациентов - проктит. У пациентов с ЯК без ВКП при эндоскопическом исследовании в 72,4% случаев диагностирован левосторонний колит, у 16,2% - тотальный колит, у 11,4% - проктит. При ЯК с ВКП по сравнению с ЯК без ВКП чаще выявляли эрозии, язвы, контактную кровоточивость, полипы толстой кишки. Обращали внимание более высокие абсолютные значения индекса Мейо при наличии ВКП ($7,6 \pm 1,03$ балла) по сравнению с пациентами, имеющими только кишечную симптоматику ($6,4 \pm 1,4$ балла), однако статистических различий не было.

У пациентов с БК и ВКП выявлен в 45% случаев терминальный илеит, в 20% случаев – илеоколит, 35% пациентов имели колит Крона. 35,3% пациентов с БК без ВКП имели терминальный илеит, 35,3% - илеоколит, 29,4% – колит Крона. У пациентов с ВКП при ВЗК при эндоскопии чаще, чем в группе сравнения, выявляли регионарную гиперемию СОТК, симптом «булыжной мостовой», афты по сравнению с пациентами с БК без ВКП. В целом, абсолютные значения индекса Беста при БК с ВКП ($341,7 \pm 28,2$ балла) несколько превышали аналогичные при БК без ВКП ($332,3 \pm 30,5$), но статистических различий не выявлено.

Стероидозависимость выявлена у 3-х пациентов с ЯК и ВКП и у 4-х пациентов – с БК и ВКП; стероидорезистентность определена только при БК с ВКП у 4-х пациентов. При ЯК без ВКП стероидозависимость выявлена у 1 пациента, при БК без ВКП – у 1 пациента.

При ЯК НАЖБП верифицирована у 12,7% пациентов ($n=20$) от общего числа. При БК НАЖБП выявлена у 27,1% ($n=10$) пациентов от общего числа.

Средний возраст пациентов с НАЖБП при ЯК составил $50,5 \pm 11,9$ лет, что превышает средний возраст пациентов с НАЖБП при БК – $45,8 \pm 8,6$ лет ($p=0,003$).

Мы проанализировали некоторые «традиционные» факторы риска НАЖБП – пол и ИМТ, а также связи НАЖБП с клинико-anamнестическими особенностями ВЗК. НАЖБП на фоне БК чаще диагностирована у мужчин ($p=0,023$). Наибольшее значение ИМТ определено у пациентов с НАЖБП при ЯК ($28,6 \pm 2,8$ кг/м²). Максимальное число пациентов с НАЖБП выявлено при длительности заболеваний более 5 лет. НАЖБП чаще выявлялась у пациентов с рецидивирующим течением ВЗК. При БК и НАЖБП выявлены связи патологии печени с хирургическим анамнезом ($r=0,43$; $p=0,028$).

В таблице 2 представлены биохимические показатели функционального состояния печени у пациентов с НАЖБП на фоне ВЗК.

Таблица 2 – Биохимические маркеры неалкогольной жировой болезни печени на фоне воспалительных заболеваний кишечника (в сыворотке крови)

Биохимические показатели	Группы сравнения		ЯК+НАЖБП (n=20)		БК+НАЖБП (n=10)		ЯК без ВКП (n=105)	БК без ВКП (n=17)
	Стеатоз печени	НАСГ	Стеатоз печени	НАСГ	Стеатоз печени	НАСГ		
	M±sd / Me[1st Qu;3st Qu]							
Холестерин общий, ммоль/л	5,31 ±1,46	6,07±1,71	5,5 ±0,89	5,5 ±1,1	4,83±1,02	4,61±0,5 #,♦		
Триглицериды, ммоль/л	2,25 ±0,38	2,52±0,6	2,3 ±0,8	2,56 ±0,32*	1,79±0,54 *,**	1,9±0,7 #		
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,13 ±0,44	1,57 ±0,48*	1,0 ±0,2	0,7 ±0,1**	1,58±0,49 **	1,54±0,51 #,♦		
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4±0,6	3,4±0,7	3,59 ±0,54	3,6±0,67	2,85±0,74 *,**	3,04±0,9#		
Билирубин общий, мкмоль/л	12,5±4,8	11,35±1,0	10,3 ±0,68	15,7 ±5,8	9[8;9,8]	8,1 [7,8;9,5]		
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,8±1,1	2,42±0,6	2,27 ±0,68	4,4 ±1,8	2,1[1,9;2,7]	2[2;2,3]		
Щелочная фосфатаза, Ед/л	183,7 ±72,2	270,9 ±79,2*	184,6 ±31,9**	295 ±18,4#	140[89;211]* *	128 [77;175]#		
АЛТ, Ед/л	24,2±7,9	64,4 ±6,33	24 ±8,18	74,5 ±17,7#	20[14;28] *,**	18 [14;27]		
АСТ, Ед/л	25,8±7,6	81,17 ±16,5	27,13 ±9,2	94,5 ±19,1#	21[16,7;25] *,**	20 [15;28]		
ГГТП, Ед/л	46 [21;101]	69,3 ±26,8	32,4 ±19,38**	112[43; 131,4]**	24[16;34]*	26 [17;39]		
Индекс стеатоза, по Lee J.N.	36,08 ±4,03	36,1 ±1,48	29,9 ±5,34	25,3 ±2,48	33,8 [29,9;37,5]	35,61 ±7,12		

Примечание: * - статистически значимые различия с ЯК+стеатоз печени; ** - статистически значимые различия с ЯК+НАСГ; # статистически значимые различия с БК+стеатоз печени; ♦ статистически значимые различия с БК+НАСГ (p<0,05).

Для НАЖБП на фоне ВЗК были характерны изменения липидного спектра сыворотки крови. При НАСГ на фоне БК определены минимальные значения ХС ЛПВП, более высокие значения ХС ЛПНП и общего холестерина по сравнению с ЯК+НАСГ, а также в сопоставлении с аналогичными показателями при ВЗК без ВКП. У пациентов с БК при стеатозе печени определены значимые повышения показателей общего ХС, триглицеридов, ХС ЛПНП, а также снижение показателей ХС ЛПВП по сравнению с аналогичными показателями при стеатозе печени на фоне ЯК.

При ВЗК нами впервые были определены УЗ-степени стеатоза. Чаще выявлялся мягкий (45% для ЯК, 50% для БК), несколько реже – умеренный (40% - при ЯК, 40% - при БК). Пациентам с НАЖБП проведена эластометрия печени. При БК F1 стадия фиброза выявлена у 50% пациентов со стеатозом, F2 стадия фиброза - у 20% пациентов с НАСГ. При ЯК у 35% пациентов с НАСГ выявлена F2 стадия фиброза.

При анализе соотношения НАЖБП и локализации патологического процесса в кишке установлены корреляции средней силы наличия НАЖБП с левосторонней локализацией при ЯК ($r=0,39$; $p=0,026$), с терминальным илеитом – при БК ($r=0,36$; $p=0,037$).

При НАСГ стероидозависимость выявлена у 4 пациентов с БК, у 3 пациентов – с ЯК. Стероидорезистентность имели 4 пациента с БК.

ЖКБ при ВЗК выявлена у 11,5% пациентов с ЯК, у 10,8% пациентов с БК. Средний возраст пациентов с ЖКБ при БК составил $47,7 \pm 8,9$ лет, что значительно меньше по сравнению с ЯК – $51,4 \pm 12,6$ лет ($p=0,01$). Среди пациентов с ЯК и ЖКБ преобладали женщины (66,7%). При БК с ЖКБ пациенты были сопоставимы по полу.

Клинико-anamнестические характеристики пациентов с ЖКБ при ВЗК приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Клинико-anamнестические характеристики пациентов с желчнокаменной болезнью при воспалительных заболеваниях кишечника

Данные анамнеза	Группы сравнения	
	ЯК+ЖКБ	БК+ЖКБ
	абс.число (%)	
Сроки верификации ЖКБ после выявления ВЗК		
• до 1 года	-	-
• 1-5 лет	9 (60)	1 (25)
• 6 лет и более	6 (40)	3 (75)*
Тип течения		
• непрерывный	4 (26,7)	2 (50)
• рецидивирующий	11 (73,3)	2 (50)*
Хирургический анамнез	1 (6,7)	2 (50)*
Стероидозависимость	1 (6,7)	1 (25)*

Примечание: * - различие с ЯК+ЖКБ ($p<0,05$).

ЖКБ встречалась при длительности ВЗК более 5 лет, рецидивирующем течении ЯК, при указаниях в анамнезе на оперативные вмешательства и при стероидозависимости на фоне БК. Выявленные особенности можно объяснить несколькими обстоятельствами. При локализации воспаления в подвздошной кишке или при ее резекции происходит насыщение желчи холестерином в результате мальабсорбции желчных кислот [Ciaula A.D., Wang D.Q.-H., Portincasa P., 2019; Vitek L., 2015]. Для пациентов с ВЗК типична гипотония желчного пузыря [Maslee A.A.M., Vu M.K., 2003], что в совокупности с нарушением энтерогепатической циркуляции создает предпосылки для литогенеза в желчном пузыре [Lapidus A., Akerlund J.-E., Einarsson C., 2006].

В клинической картине ЖКБ преобладали симптомы билиарной диспепсии (46,7%) и абдоминальной боли (33,3%), связанной с желчным пузырем. При УЗИ брюшной полости латентная ЖКБ впервые выявлена в период текущей госпитализации у 1,9% пациентов с ЯК, у 5,4% пациентов с БК.

При ЯК в 53,3% случаев ЖКБ сочеталась с деформацией желчного пузыря, значимым утолщением его стенки ($3,2 \pm 1,2$ мм, $p < 0,05$). При БК ЖКБ в 75% случаев сочеталась с деформацией желчного пузыря, при этом толщина стенки желчного пузыря составила $3,5 \pm 0,5$ мм.

На рис. 2,3 графически представлены морфометрические показатели колоноцитов, иммунопозитивных к CD3 и СЖК, при НАЖБП с учетом текущей тяжести атаки язвенного колита (рис. 2) и болезни Крона (рис. 3).

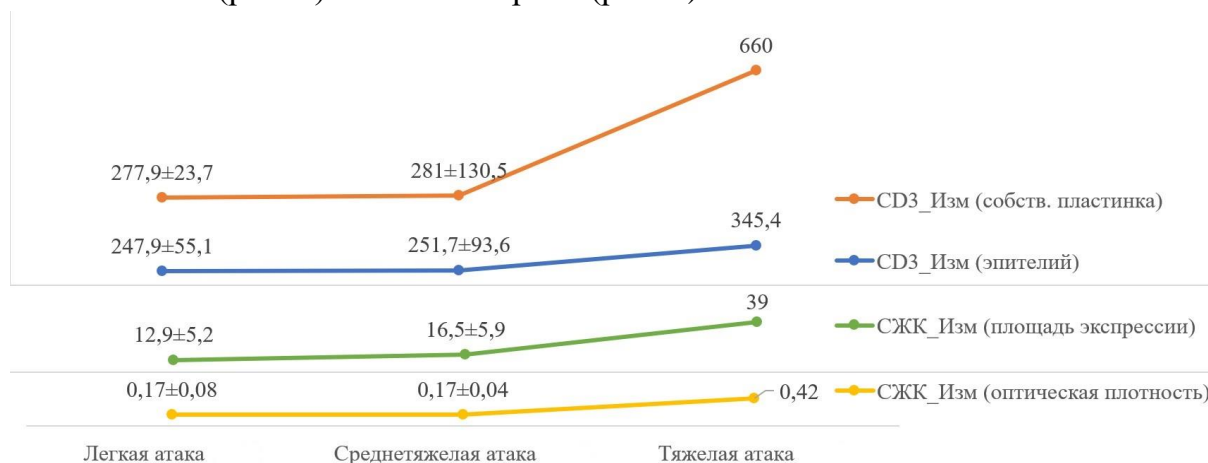


Рисунок 2. Морфометрические показатели колоноцитов, иммунопозитивных к CD3 и СЖК, при НАЖБП с учетом текущей тяжести атаки язвенного колита.

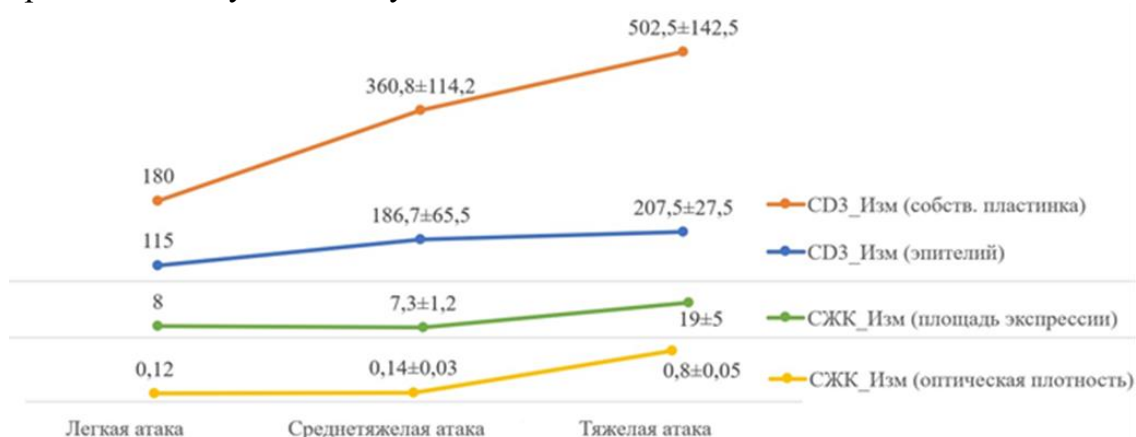


Рисунок 3. Морфометрические показатели колоноцитов, иммунопозитивных к CD3 и СЖК, при НАЖБП с учетом текущей тяжести атаки болезни Крона.

Максимальные значения количественной плотности CD3-позитивных колоноцитов эпителия выявлены при НАЖБП на фоне обеих форм ВЗК, наиболее значимые изменения - при БК (количественная плотность CD3-позитивных колоноцитов измененного эпителия СОТК в 1мм^2 $427,73 \pm 128,9$). Необходимо отметить, что абсолютные значения количественной плотности CD3-позитивных колоноцитов в измененной и интактной СОТК достоверно не различались.

Максимальные значения морфометрических характеристик колоноцитов, иммунопозитивных к СЖК, выявлены при БК+ЖКБ (оптическая плотность СЖК-позитивных колоноцитов СОТК $0,15 \pm 0,01$ усл.ед., относительная площадь – $14,5 \pm 0,5\%$). Показатели относительной площади и оптической плотности колоноцитов измененной,

иммунопозитивных к СЖК, сопоставимы с аналогичными показателями интактной СОТК.

Одним из механизмов развития НАЖБП на фоне ВЗК может быть несостоятельность барьерной функции кишки, повышенная проницаемость которой обеспечивает поступление через порталную вену в печень гепатотоксических субстанций, в том числе, бактериальных эндотоксинов, ксенобиотиков [Dourakis S.P., Sevastianos V.A., Kaliopi P., 2002] с последующим развитием стеатоза, стеатогепатита, фиброза [Bischoff S.C., Barbara G., Vuurman W. et al., 2014]. С учетом биологических эффектов СЖК (синтез субстратов мембранных фосфолипидов, окисление гелеобразующих муцинов) в поддержании клеточной мембраны, показатель экспрессии СЖК может косвенно отражать неполноценность эпителиального кишечного барьера, которая инициирует и усугубляет метаболические нарушения в гепатобилиарной системе [Wei X., Yang Z., Rey F.E. et al., 2012; Jezernik G., Potočnik U., 2018].

Изменения ОДА выявлены у 16,2% (n=6) пациентов с БК и у 8,9% (n=14) пациентов с ЯК. ПА I-го типа на фоне ЯК были представлены серонегативными артритами тазобедренных (n=6), коленных (n=5) и локтевых суставов (n=3). ПА I-го типа при БК выявлены у 10,8% (n=4) пациентов (3 пациента с артритами коленных суставов, 1 пациент с артритом тазобедренных суставов).

По данным анамнеза, у 2,5% (n=4) пациентов с ЯК, у 2,7% (n=1) пациента с БК ВЗК дебютировали артропатией. После верификации ВЗК в течение 1-го года ПА I-го типа чаще выявлены при БК, чем ЯК. ПА I-го типа при ВЗК чаще встречались при рецидивирующем течении.

ПА I-го типа клинически характеризовались периодическими болями в тазобедренных и коленных суставах; болями и припухлостью локтевых суставов. При этом 7 пациентов с ЯК и 3 пациента с БК связывали усиление суставного синдрома с атакой ВЗК.

Рентгенологическими особенностями ПА I-го типа стали неэрозивные сужения суставных щелей с незначительным склерозом субхондральной кости.

У 2 пациентов с БК и ВКП верифицирован АС, который характеризовался болями в позвоночнике и крестцово-подвздошном сочленении, утренней скованностью в суставах и позвоночнике длительностью более 30 минут.

У пациентов с БК при ПА I-го типа выявлено повышение количественной плотности колоноцитов, иммунопозитивных к CD3, в эпителии ($295,9 \pm 32,2$ в 1мм^2) и собственной пластинке ($438,75 \pm 110,03$ в 1мм^2) СОТК по сравнению с аналогичными показателями при ЯК. У пациентов с АС при БК количественная плотность CD3-позитивных колоноцитов эпителия и собственной пластинки СОТК значительно превышала соответствующие значения при ЯК+ПА I-го типа ($p=0,0036$) и БК+ПА I-го типа ($p=0,028$). Повышение количественной плотности CD3-позитивных колоноцитов эпителия и собственной пластинки толстой кишки при АС при БК, косвенно отражающее активность иммунного воспаления, можно объяснить антигенной общностью синовиальной оболочки, эпитопами измененного при ВЗК кишечного микробиома,

запускающими и поддерживающими активное системное иммунное воспаление [Fries W., Comunale S., 2011].

Для верификации снижения МПКТ у пациентов с ВЗК нами был применен метод денситометрии пяточной кости [Martini G., Valenti R., Giovani S. et al., 2002], по результатам которой выделены 26 пациентов с ЯК и 12 пациентов с БК, у которых отмечали показатели, типичные для остеопении ($-1,0$ - $-2,5$ SD). Максимальное снижение показателя T-score пяточной кости выявлены на фоне БК ($-1,85 \pm 0,2$ SD), у пациентов с ЯК T-score составил $-1,7 \pm 0,1$ SD, в группе контроля - $-0,6 \pm 0,11$ SD. Статистически значимых различий показателя T-score при ЯК и БК не выявлено.

Снижение МПКТ при БК чаще выявлялось при анамнезе заболевания до 1-го года, при ЯК - 1-5 лет. Определены корреляционные связи между показателями T-score (по денситометрии) со стероидозависимостью ($r_{ЯК} = 0,47$, $r_{БК} = 0,038$; $r_{БК} = 0,44$; $p_{БК} = 0,043$).

На фоне ВЗК при снижении МПКТ снижена концентрация ионизированного кальция по сравнению с группой ВЗК без ВКП. При этом наиболее выраженные изменения концентрации ионизированного кальция выявлены при БК ($0,9 \pm 0,3$ ммоль/л). Показатели концентрации тартратрезистентной кислоты ($2,8 \pm 1,1$ Ед/л при ЯК, $3,3 \pm 0,8$ Ед/л при БК) и щелочной ($153,8 \pm 42,1$ Ед/л при ЯК, $168,1 \pm 51,4$ Ед/л при БК) фосфатаз находились в пределах референсных значений (щелочная фосфатаза 65-306 Ед/л, тартратрезистентная кислая фосфатаза 2-5,5 Ед/л). Вместе с тем установлено, что непрерывному течению ВЗК соответствуют значимое снижение концентрации ионизированного кальция и повышение концентрации щелочной и тартратрезистентной кислоты фосфатазы. При тяжелой атаке ВЗК изменялись значения биохимических показателей костного ремоделирования (снижалась концентрация ионизированного кальция, повышались концентрации тартратрезистентной кислоты и щелочной фосфатаз), максимальные изменения выявлены при атаке БК (ионизированный кальций - $0,9 \pm 0,3$ ммоль/л, щелочная фосфатаза - $196,3 \pm 68,1$ Ед/л, тартратрезистентная кислая фосфатаза - $3,4 \pm 0,5$ Ед/л).

Проведен корреляционный анализ морфометрических показателей колоноцитов эпителия и собственной пластинки СОТК, иммунопозитивных к СЖК, с биохимическими маркерами остеопении (таблица 4).

Таблица 4 – Корреляционные связи морфометрических показателей колоноцитов эпителия и собственной пластинки СОТК, иммунопозитивных к синтезу жирных кислот, с биохимическими маркерами остеопении при воспалительных заболеваниях кишечника

Группы сравнения Маркеры osteopении	ЯК+osteopения (n=26)				БК+osteopения (n=12)			
	СЖК_Изм (относ.площадь)		СЖК_Изм (опт.плотн.)		СЖК_Изм (относ.площадь)		СЖК_Изм (опт.плотн.)	
	г	р	г	р	г	р	г	р
Кальций ионизированный	-0,33**	0,04	-0,29	0,07	-0,27	0,09	-0,29*	0,03
Щелочная фосфатаза	0,40**	<0,01	0,42**	<0,01	0,38**	0,03	0,32	0,05
Тартратрезистентная кислая фосфатаза	0,35**	<0,01	0,37**	0,03	0,26	0,08	0,32	0,05
T-score	0,38**	<0,01	0,46**	<0,01	0,35**	<0,01	0,43**	<0,01

Примечание: *- корреляция слабой силы, ** - корреляция средней силы, где г – коэффициент корреляции, р – критический уровень значимости.

В обеих группах пациентов с ВЗК и остеопеническим синдромом выявлены общие закономерности: обратные корреляционные связи средней силы между относительной площадью экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к СЖК, с уровнем ионизированного кальция ($r_{ЯК}=-0,33$, $r_{ЯК}=0,04$; $r_{БК}=-0,29$, $r_{БК}=0,03$). Также определены корреляционные связи средней силы между показателями тартратрезистентной кислой фосфатазой, щелочной фосфатазой, T-score с относительной площадью, оптической плотностью экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к СЖК. Возможно, снижение концентрации ионизированного кальция связано с нарушением его всасывания вследствие усиления проницаемости кишечной стенки.

Для уточнения возможного «вклада» иммунного воспаления в кишечнике в развитие остеопении проведен корреляционный анализ морфометрических показателей CD₃-позитивных колоноцитов эпителия и собственной пластинки СОТК с биохимическими маркерами остеопении (таблица 5).

Таблица 5 – Корреляционные связи морфометрических показателей CD₃-позитивных колоноцитов эпителия и собственной пластинки СОТК с маркерами остеопении при воспалительных заболеваниях кишечника

Группы пациентов Маркеры osteopении	ЯК+osteopения (n=26)				БК+osteopения (n=12)			
	CD ₃ _Изм (эпителий)		CD ₃ _Изм (собств.пласт.)		CD ₃ _Изм (эпителий)		CD ₃ _Изм (собств.пласт.)	
	г	р	г	р	г	р	г	р
Кальций ионизированный	-0,25	0,11	-0,27*	0,04	-0,23	0,08	-0,26*	0,04
Щелочная фосфатаза	0,33**	<0,01	0,40**	<0,01	0,34**	0,04	0,31	0,07
Тартратрезистентная кислая фосфатаза	0,42**	<0,01	0,39	0,08	0,24	0,08	0,34**	0,03
T-score	0,38**	<0,01	0,33**	0,02	0,33**	<0,01	0,30**	0,02

Примечание: *- корреляция слабой силы, ** - корреляция средней силы, где г – коэффициент корреляции, р – критический уровень значимости.

При ВЗК с остеопеническим синдромом выявлены обратные корреляции между количественной плотностью CD₃-позитивных колоноцитов собственной пластинки СОТК с уровнем ионизированного кальция ($r_{як}=-0,27$, $r_{рк}=0,04$; $r_{БК}=-0,26$, $r_{БК}=0,04$).

По результатам исследования с использованием метода множественной логистической регрессии были созданы три математические модели. Для создания первой математической модели верификации НАЖБП методом последовательного исключения были выделены 3 основных предиктора: продолжительность ВЗК более 5 лет, концентрация АСТ в сыворотке крови, количественная плотность CD₃-позитивных колоноцитов эпителия СОТК. Получено уравнение множественной логистической регрессии:

$$Y = -14.87 + 0.24 * x_2 + 0.22 * x_7 + 0.05 * x_{11}, (1)$$

где Y- целевая функция; x – предикторы математической модели: x₂ – продолжительность заболевания более 5 лет, x₅ – концентрация АСТ в сыворотке крови, x₁₁ – количественная плотность колоноцитов интактного эпителия СОТК, иммунопозитивных к CD₃.

Так, если у пациента общая продолжительность заболевания более 5 лет, концентрация АСТ в сыворотке крови 25 ЕД/л (среднее значение у пациентов с ВЗК), количественная плотность колоноцитов интактного эпителия СОТК, иммунопозитивных к CD₃, равна 207,9 в 1 мм² (среднее значение у пациентов с ВЗК) вероятность развития НАЖБП оценивается как:

$$p = \frac{\exp(-14.87 + 0.24 + 5.5 + 10.4)}{1 + \exp(-14.87 + 0.24 + 5.5 + 10.4)} = \frac{\exp(1.27)}{1 + \exp(1.27)} = \frac{3.56}{4.56} = 0,78. (2)$$

Чувствительность математической модели составила 94,2%, специфичность – 78,5%, AUC=76,7% (ДИ=64,5:95,0).

Для создания второй математической модели развития ЖКБ путем пошагового присоединения переменных были отобраны 4 предиктора: пол, рецидивирующее течение ВЗК, операции на кишечнике в анамнезе, относительная площадь экспрессии СЖК-позитивных колоноцитов эпителия СОТК. Получено уравнение множественной логистической регрессии:

$$Y = -4,21 - 0.28 * x_1 + 0.32 * x_5 + 0.25 * x_8 + 0.34 * x_9, (3)$$

где Y- целевая функция, x – предикторы математической модели: x₁ – пол (мужской – 1, женский – 0), x₅ – рецидивирующее течение, x₈ - операции на кишечнике в анамнезе, x₉ - относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к СЖК.

Таким образом, у женщины с рецидивирующим вариантом заболевания, операцией на кишечнике в анамнезе при определенном значении относительной площади экспрессии колоноцитов интактной СОТК, иммунопозитивных к СЖК, 13,86 % (среднее значение у пациентов с ВЗК) вероятность развития ЖКБ оценивается как:

$$p = \frac{\exp(-4,21 + 0.32 + 0.25 + 5.55)}{1 + \exp(-4,21 + 0.32 + 0.25 + 5.55)} = \frac{\exp(1.06)}{1 + \exp(1.06)} = \frac{2.88}{3.88} = 0,74. (4)$$

Чувствительность математической модели составила 90,2%, специфичность – 72,2%, AUC=68,6% (ДИ=55,9:82,2).

Для создания третьей математической модели развития остеопении методом последовательного исключения были выделены следующие предикторы: концентрация тартратрезистентной кислот фосфатазы сыворотки крови, стероидозависимость ВЗК, оптическая плотность экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к СЖК. Получено уравнение множественной логистической регрессии:

$$Y = 1,54 + 0,22 * x_6 + 0,48 * x_8 + 2,14 * x_{10}, (5)$$

где Y- целевая функция, x – предикторы математической модели: x_6 – концентрация тартратрезистентной кислот фосфатазы сыворотки крови, x_8 – стероидозависимое течение, x_{10} – оптическая плотность экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к СЖК.

Так, если у пациента с ВЗК стероидозависимый вариант течения заболевания, концентрация тартратрезистентной кислот фосфатазы сыворотки крови равна 2,83 Ед/л (среднее значение у пациентов с ВЗК), оптическая плотность экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к СЖК – 0,167 усл.ед. (среднее значение у пациентов с ВЗК), вероятность развития остеопении оценивается как:

$$p = \frac{\exp(1,54 + 0,48 + 0,22 + 0,36)}{1 + \exp(1,54 + 0,48 + 0,22 + 0,36)} = \frac{\exp(2,6)}{1 + \exp(2,6)} = \frac{13,46}{14,46} = 0,93. (6)$$

Чувствительность математической модели составила 96,1%, специфичность – 82,3%, AUC=87,0% (ДИ=79,0:93,1).

Применение предложенных математических моделей дополнит алгоритмы диагностики НАЖБП, ЖКБ, патологии ОДА, остеопении при ВЗК и позволит персонафицировать тактику ведения пациентов с ВКП.

ВЫВОДЫ

1. Внекишечные проявления (неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, патология опорно-двигательного аппарата) выявлены суммарно у 33,1% пациентов с язвенным колитом и у 54,1% пациентов с болезнью Крона. Язвенный колит с внекишечными проявлениями ассоциирован с непрерывным течением, обе формы - с более высокой клинико-эндоскопической активностью воспалительного процесса в кишечнике, стероидозависимостью.

2. Неалкогольная жировая болезнь печени диагностирована у 12,7% пациентов с язвенным колитом (65% - стеатоз печени, 35% - неалкогольный стеатогепатит), у 27,1% пациентов с болезнью Крона (80% - стеатоз печени, 20% - неалкогольный стеатогепатит). На фоне болезни Крона F1 стадия фиброза выявлена у 50% пациентов при стеатозе печени, F2 стадия фиброза - при неалкогольном стеатогепатите у 20% пациентов. При язвенном колите F2 стадия фиброза выявлена у 35% пациентов на фоне неалкогольного стеатогепатита. Неалкогольная жировая болезнь печени при болезни Крона ассоциирована с продолжительностью анамнеза заболевания более 5 лет, мужским полом, терминальным илеитом, рецидивирующим течением, операциями (резекциями) на кишке. При язвенном колите неалкогольная жировая болезнь печени с одинаковой частотой встречалась у лиц обоего пола, при избыточной массе тела, анамнезом заболевания более 5 лет, стероидозависимостью.

3. Желчнокаменная болезнь диагностирована у 11,5% пациентов с язвенным колитом, у 10,8% пациентов - с болезнью Крона. При язвенном колите предикторами желчнокаменной болезни были женский пол, анамнез заболевания более 5 лет, рецидивирующее течение, при болезни Крона - длительность заболевания более 5 лет, снижение ИМТ, стероидозависимость, хирургический анамнез.

4. Заболевание кишечника дебютировало с внекишечных симптомов (артропатий I-го типа) у 2,5% пациентов с язвенным колитом, у 2,7% пациента с болезнью Крона периферические артропатии I-го типа выявлены у 8,9% пациентов с язвенным колитом и у 10,8% пациентов с болезнью Крона. У 5,4% пациентов с болезнью Крона выявлен анкилозирующий спондилит. Снижение минеральной плотности костной ткани (по данным денситометрии и результатов биохимического исследования) до степени остеопении выявлено у 16,5% пациентов с язвенным колитом, у 32,4% пациентов с болезнью Крона. Факторами риска остеопенического синдрома при воспалительных заболеваниях кишечника стали непрерывное течение, тяжелая атака заболевания на момент обследования, стероидозависимость.

5. При воспалительных заболеваниях кишечника изменены количественная плотность CD₃-позитивных колоноцитов эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки, оптическая плотность и относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к синтазе жирных кислот. Указанные морфометрические показатели нарастают с увеличением тяжести атаки, при непрерывном течении воспалительных заболеваний кишечника. Максимальные значения количественной плотности CD₃-позитивных колоноцитов эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки выявлены при неалкогольной жировой болезни печени, анкилозирующем спондилите на фоне болезни Крона. Относительная площадь и оптическая плотность экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к синтазе жирных кислот, достигает максимальных значений при желчнокаменной болезни при болезни Крона.

6. Предложены математические модели, учитывающие наряду с анамнестическими и общеклиническими данными пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника морфометрические характеристики количественной плотности CD₃-позитивных колоноцитов, показатели оптической плотности и относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к синтазе жирных кислот, которые позволяют целенаправленно выявлять неалкогольную жировую болезнь печени, желчнокаменную болезнь, остеопенический синдром.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника при проведении колоноскопии целесообразно выполнять биопсию из интактной слизистой оболочки ректосигмоидного отдела кишки с последующим морфометрическим анализом количественной плотности CD₃-иммунопозитивных колоноцитов эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки, оптической плотности и относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к синтазе жирных

кислот, для оценки степени воспаления и нарушенной клеточной проницаемости слизистой оболочки толстой кишки.

2. Предложенные математические модели могут быть использованы для целенаправленного выявления патологии печени, желчнокаменной болезни, остеопении у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представляется перспективным продолжить изучение клинико-диагностической ценности морфометрических и иммуногистохимических характеристик колоноцитов, иммунопозитивных к CD3 и синтазе жирных кислот при других вариантах внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Биомаркеры воспалительных заболеваний кишечника / И.В. Козлова, М.М. Кудишина, А.Л. Пахомова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 157, №9. – С. 4–9.

2. Проблема в тактике ведения язвенного колита у беременной / М.М. Кудишина, И.В. Козлова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 14, №4. – С. 629–632.

3. Экстраинтестинальные проявления воспалительных заболеваний кишечника / М.М. Кудишина, И.В. Козлова // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, №18. – С. 52–58.

4. Кожные проявления воспалительных заболеваний кишечника / М.М. Кудишина, И.В. Козлова, Е.А. Яваева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 175, №3. – С. 113–117.

5. Колоноциты, иммунопозитивные к синтазе жирных кислот и CD3, при воспалительных заболеваниях кишечника / М.М. Кудишина, И.В. Козлова, А.Л. Пахомова, Ю.С. Крылова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, №2. – С. 225–229.

6. Патология печени и желчного пузыря у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / М.М. Кудишина, И.В. Козлова, А.Л. Пахомова, А.П. Быкова // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, №4. – С. 28–33.

7. Патология опорно-двигательного аппарата при воспалительных заболеваниях кишечника / М.М. Кудишина, И.В. Козлова, А.П. Быкова, Ю.С. Крылова // Терапия. – 2021. – Т. 7. – С. 50–57.

8. CD3-иммунопозитивные колоноциты – дополнительный маркер активности болезни Крона / М.М. Кудишина // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9, №1, выпуск 2. – С. 46.

9. Морфометрические особенности колоноцитов при воспалительных заболеваниях кишечника / И.В. Козлова, М.М. Кудишина // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, №2, Приложение. – С. 56.

10. Актуальные вопросы терапии воспалительных заболеваний кишечника у беременных женщин / И.В. Козлова, М.М. Кудишина, А.Л. Пахомова, Л.И. Лекарева, Е.Е.

Алешечкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, №5, Приложение. – С. 128.

11. Клинико-функциональные особенности печени и желчного пузыря при язвенном колите / М.М. Кудишина // Сборник тезисов XV Национального конгресса терапевтов. Москва: ООО «КСТ Интерфорум». – 2019. – С. 108.

12. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника в г. Саратове / М.М. Кудишина, Т.А. Тихонова, И.В. Козлова // Сборник тезисов V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience». Нижний Новгород. Изд-во ПИМУ. – 2019. – С. 284-285.

13. Некоторые особенности колоноцитов, иммунопозитивных к синтезу жирных кислот и CD3, при воспалительных заболеваниях кишечника / М.М. Кудишина // Сборник научно-творческих работ в формате эссе Междисциплинарного форума. Москва. - 2022. - С. 292-298.

14. Болезни кишечника: учебное пособие / И.В. Козлова, А.Л. Пахомова, Ю.Н. Мялина, М.М. Кудишина, Т.А. Тихонова, А.В. Власов // Изд-во Саратовского государственного мед.ун-та. - 2019. - 174с. ISBN 978-5-00140-288-6.

15. Синдром диареи в клинической практике: учеб. пособие / А.А. Шульдяков, И.В. Козлова, Е.П. Ляпина, К.Х. Рамазанова, С.А. Сатарова, А.Л. Пахомова, Ю.Н. Мялина, А.П. Быкова, Т.А. Тихонова, М.М. Кудишина. // Изд. центр Саратовского гос. мед. ун-та. - 2021. - 226с.

16. **Свидетельство 2019622074 о государственной регистрации базы данных «Эпидемиологические и клинико-морфологические критерии диагностики воспалительных заболеваний кишечника» / И.В. Козлова, А.А. Шульдяков, М.М. Кудишина, Т.А. Тихонова; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского» Минздрава России // № 2019622074; заявл. 17.07.2019; опубл. 14.11.2019.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ASDAS_{CRP} – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, индекс активности анкилозирующего спондилита

BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, индекс активности анкилозирующего спондилита

df – степень свободы

DFI – Dougados Functional Index, индекс функциональной активности

HBV – вирусный гепатит В

HCV – вирусный гепатит С

HLA-B27 – человеческий лейкоцитарный антиген В27

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

PCT - тромбокрит

PDW – ширина распределения тромбоцитов

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АС – анкилозирующий спондилит

АСТ – аспаратаминотрансфераза
БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ВКП – внекишечные проявления
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМТ – индекс массы тела
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ОДА – опорно-двигательный аппарат
ПА – периферические артропатии
СЖК – синтаза жирных кислот
СОТК – слизистая оболочка толстой кишки
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ТОПК – терминальный отдел подвздошной кишки
УЗ - ультразвуковой
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
ХС – холестерин
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЯК – язвенный колит

Кудишина Мария Михайловна

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА
С ВНЕКИШЕЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано к печати 15.04.2022 г.
Формат 60 × 84 ¹/₁₆. Печать цифровая
Гарнитура Таймс. Объем усл.-п. л.
Тираж 100 экз. Заказ №

Отпечатано в