

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии
имени А.Н. Рыжих»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БЕЛОУС СОФИЯ СЕРГЕЕВНА

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ И КОРРЕКЦИИ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ
РЕМИССИИ
ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

14.01.04 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Кандидат медицинских наук
Шапина М.В.

МОСКВА – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Актуальность темы.....	6
Степень разработанности темы.....	7
Цель и задачи исследования.....	8
Научная новизна исследования.....	9
Теоретическая и практическая значимость работы.....	10
Методология и методы исследования.....	12
Основные положения, выносимые на защиту.....	13
Соответствие диссертации паспорту научной специальности.....	14
Публикации.....	14
Личный вклад соискателя.....	15
Внедрение результатов исследования в клиническую практику.....	16
Глава 1. Обзор литературы.....	17
Определение язвенного колита, эпидемиология, возможные причины.....	17
Определение ремиссии ЯК и методы ее достижения.....	18
Качество жизни у пациентов с ЯК.....	20
Синдром раздраженного кишечника: классификация, диагностика, влияние на качество жизни.....	22
СРК-подобная симптоматика.....	29
Клинические проявления СРК на фоне эндоскопической ремиссии ЯК: признаки обострения или сопутствующая патология?.....	32
Причины возникновения СРК-подобных симптомов.....	34
Подходы к терапии у пациентов с СРК на фоне ремиссии ЯК.....	43
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	47
Глава 3. Результаты.....	66

Частота встречаемости СРК-подобной симптоматики на фоне ремиссии ЯК в реальной практике. Ретроспективный анализ.....	66
Частота встречаемости СРК-подобной симптоматики на фоне эндоскопической ремиссии ЯК (проспективное исследование).....	69
Общая характеристика группы пациентов с ЯК.....	69
Общая характеристика группы пациентов с СРК.....	75
Состав кишечной микрофлоры у пациентов с СРК.....	82
Сравнительная характеристика клинических симптомов в двух исследуемых группах.....	92
Терапия СРК-подобных симптомов на фоне ремиссии ЯК.....	97
Терапия с помощью кишечного антибиотика рифаксимин.....	98
Терапия мультиштаммовыми пробиотиками.....	98
Оценка психологического статуса пациентов с СРК-подобной симптоматикой на фоне эндоскопической ремиссии ЯК на фоне терапии.....	98
Оценка состава микрофлоры на фоне терапии.....	100
Изменение уровня цитокинов на фоне терапии.....	100
Глава 4. Заключение.....	109
Выводы.....	118
Практические рекомендации.....	119
Список литературы.....	120

Список сокращений

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ЯК – язвенный колит

СРК – синдром раздраженного кишечника

СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи

СРК-З – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров

БК – болезнь Крона

КЖ – качество жизни

ПР – паническое расстройство

ГТР – генерализованное тревожное расстройство

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЦНС – центральная нервная система

КОЕ/г – колониеобразующие единицы на грамм

ECCO – European Crohn's and Colitis Organization

EuroQoL – European Quality of Life 5D

GILI – Gastrointestinal Quality of Life Index

TLR – Toll-подобные рецепторы

IL – интерлейкин

IFN- γ – интерферон γ

TNF- α - фактор некроза опухолей α

IBS-QOL – опросник по качеству жизни у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life)

BDI – шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory)

SF-36 – неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента

PF - физическое функционирование

RP - ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

BP - интенсивность боли

GH - общее состояние здоровья

VT - жизненная активность

SF - социальное функционирование

RE - ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

MH - психическое здоровье

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии
(Hospital Anxiety and Depression Scale)

STAI – шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory)

IBDQ - опросник по определению качества жизни пациентов с ВЗК (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)

Актуальность темы

Язвенный колит (ЯК) - хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся воспалением ее слизистой оболочки [Клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенного колита, 2013]. Возможными причинами его развития могут быть генетические факторы [Bengtson M.B, 2010], преимущественное употребление белка в питании [Hou J.K., 2011], а также перенесенная кишечная инфекция в анамнезе [Jess T., 2011]. Основной задачей терапии является достижение клинико-эндоскопической, и, при возможности, гистологической ремиссии у подобных пациентов [Dignass A., 2012]. Так как заболевание носит хронический характер, для поддержания ремиссии в течение длительного периода пациент вынужден употреблять лекарственные препараты [Dignass A. et al, 2012]. Однако часто встречаются ситуации, при которых даже адекватно проводимая терапия не будет являться гарантом наступления клинической ремиссии [Fluxá D., 2017]. Такое состояние может быть обусловлено как сохраняющимся воспалительным процессом в толстой или прямой кишке, так и возможным развитием синдрома раздраженного кишечника (СРК) -подобной симптоматики [Barratt S.M., 2011]. В среднем, 1/3 пациентов с ремиссией ЯК предъявляют жалобы, характерные для СРК [Keohane J., 2010; Berrill J.W., 2013, Minderhoud I.M., 2004]. Существенным моментом при сочетании данных патологий является негативное влияние на качество жизни и психоэмоциональный статус. Также при установлении наличия СРК-подобных симптомов на фоне ремиссии ЯК, возникает вопрос о назначении адекватной терапии в подобном состоянии. Представляется логичным терапия, направленная на коррекцию кишечной микрофлоры. Эффективным может быть использование антибиотиков, таких, как метронидазол, ципрофлоксацин или рифаксимин [Rahimi R., 2007], или применение про-, пре- и симбиотиков с целью коррекции состояния кишечной микрофлоры [Mardini H.E., 2014]. Целесообразность данного способа коррекции обусловлена тем, что пробиотики могут оказывать должный эффект и при лечении СРК, и для

поддержания ремиссии при ЯК [Oldfield, E.C., 2000; Kruis W., 1997]. Существенным фактором при сочетании ЯК и СРК может стать влияние одного заболевания на тяжесть другого, в частности, изменения уровня качества жизни, тревоги и депрессии [Berrill J.W., 2013], а также на иммунный статус пациентов [Strober W., 2011]. Изменение иммунограммы у пациентов данной группы проявляется дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, что может приводить к развитию вышеуказанных клинических проявлений [Vivinus-Nébot M., 2014]. Кроме того, сочетание ремиссии ЯК и СРК-подобных определяет необходимость подбора адекватной терапии, однако на сегодняшний день есть достаточно информации, как о лечении ЯК, так и о лечении СРК, при этом нет данных о подходах к терапии их в сочетании.

Таким образом, в настоящее время сформировалась проблема повышения качества диагностики и лечения подобных сочетанных состояний. Также остается открытым вопрос об особенностях проявления СРК-подобной симптоматики на фоне эндоскопической ремиссии ЯК. В связи с этим, имеющиеся подходы к подбору терапии у данной группы пациентов полноценно не обеспечивают их потребностей.

Степень разработанности темы

Частота встречаемости СРК-подобных симптомов на фоне эндоскопической ремиссии ЯК является достаточно высокой: в среднем, треть пациентов предъявляет те или иные жалобы [Minderhoud I.M., 2004]. Описаны проявления и подходы к терапии СРК как отдельного заболевания [Laustsen G., 2005], однако, нет достаточных данных о клинических проявлениях сочетания этих двух состояний. Имеются данные о влиянии СРК-подобной симптоматики на качество жизни пациентов [Creed F.H., 2006], при этом подходы к их коррекции недостаточно

изучены. Оценка иммунного статуса у таких пациентов позволила сделать выводы о том, что при сочетании данных состояний имеется изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов [Vivinus-Nébot M., 2014], однако, остается неясным, является ли это проявлением ЯК функциональных расстройств или их сочетания, а также нет данных о том, поддаются ли эти изменения коррекции. Одним из перспективных методов лечения в этой ситуации может быть терапия, направленная на коррекцию состава кишечной микрофлоры [Guslandi M., 2005; Mardini H.E. 2014]. При этом данные литературы говорят в настоящее время о преимущественно эмпирическом подборе препаратов. Таким образом, вопрос о СРК-подобных проявлениях при ЯК остается до конца не изученным. Имеющаяся в настоящее время информация зачастую противоречива.

В связи с этим, имеющиеся подходы по лечению ЯК и СРК, не позволяют обеспечить потребности данной группы пациентов в адекватной терапии с точки зрения достижения удовлетворения полученными результатами лечения и нормализации качества жизни.

Цель и задачи исследования

Целью настоящего исследования является выявление особенностей клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника при эндоскопической ремиссии язвенного колита и способов их коррекции.

Для достижения этой цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Установить распространенность и особенности СРК-подобной симптоматики у пациентов с эндоскопической ремиссией язвенного колита
2. Определить сопутствующие изменения психоэмоционального статуса у пациентов с наличием эндоскопической ремиссии язвенного колита и проявлениями СРК-подобной симптоматики и оценить их влияние на качество жизни в данной группе пациентов

3. Оценить иммунный статус пациентов с СРК-подобной симптоматикой и ремиссией язвенного колита
4. Оптимизировать возможные способы коррекции проявлений симптомов подобных синдрому раздраженного кишечника на фоне эндоскопической ремиссии язвенного колита.

Научная новизна исследования

Полученные в настоящем исследовании данные сопоставимы с ранее опубликованными в мировой литературе [Pallis A.G. et al., 2002; Graff L.A. et al., 2006; Moser G., 2009]. Однако, в отличие от них, научной новизной характеризуются данные, полученные соискателем, на основании решения поставленных цели и задач. Охарактеризованы особенности проявления СРК-подобной симптоматики, у пациентов с ремиссией ЯК. Определен уровень качества жизни (КЖ) пациентов с СРК-подобной симптоматикой в ремиссии ЯК, который в большинстве случаев соответствует удовлетворительному уровню (13,2 $\pm$ 9,3 баллов), оцененному с помощью опросников (IBDQ -Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, опросник по определению качества жизни пациентов с ВЗК), в то время как при оценке КЖ с точки зрения функционального заболевания (IBSQoL – Irritable Bowel Syndrome Quality of Life, опросник по качеству жизни у пациентов с синдромом раздраженного кишечника), КЖ соответствует низкому показателю (37,2 $\pm$ 13,9 баллов), что делает сопутствующую функциональную патологию основной причиной плохого самочувствия в данной группе пациентов. Определено, что при анализе микрофлоры пациентов с ремиссией ЯК и СРК-подобными симптомами качественный состав просветной и пристеночной флоры не имеет значимых различий, а количество микроорганизмов оказалось достоверно больше в просветной микрофлоре (ранее в литературе данный вопрос не освещался). Оценен эффект различных препаратов,

применяемых для коррекции СРК-подобных симптомов. Выявлена взаимосвязь между основными жалобами пациента и эффективностью применяемых препаратов: у пациентов с диарейным синдромом достоверное сокращение частоты дефекаций было достигнуто с помощью невсасывающегося кишечного антибиотика рифаксимины ($p < 0,001$), а при запорах - увеличение частоты дефекаций было достигнуто с помощью мультиштаммовых пробиотиков ($p < 0,05$). Тогда как, в выполненных ранее работах оценивалась эффективность антибактериальных препаратов в большей степени при лечении болезни Крона [Day A.S. et al., 2010], а эффект на фоне терапии мультиштаммовыми пробиотиками был отмечен для поддержания ремиссии ЯК [Venturi A. et al. 1999; Mallon P., 2007; Dignass, A., 2012]. При этом ранее применение данных препаратов для коррекции СРК-подобной симптоматики на фоне ремиссии ЯК не рассматривалось. При оценке цитокинового профиля выявлена активизация противовоспалительного иммунитета у пациентов на фоне терапии пробиотиками (повышение уровня IL-1 β , IFN- γ ; снижение уровня Т-хелперов фенотипа CD3+CD4+, NKT-клеток типа CD3+CD16+CD56+), что позволяет использовать данные цитокины в качестве прогностических маркеров течения заболевания и расценивать применение пробиотиков как способ стимуляции иммунной системы толстой кишки. Также определены цитокины, влияющие на психологический статус пациента (NKT- клетки и D3+HLA-DR+ имеют достоверную взаимосвязь с уровнем тревожности). Их использование возможно рассматривать в качестве лабораторных маркеров сопутствующих психических отклонений, а нормализация уровня на фоне проводимой терапии приводит к улучшению психологического состояния.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость результатов, полученных в работе, заключается в оценке особенностей проявлений и частоты встречаемости СРК-подобных

симптомов у пациентов с констатированной ремиссией ЯК: выявлена склонность к запорам (6,5%) или диарее (39,8%), болям в животе (68,5%), чувству неполного опорожнения прямой кишки (2,8%), вздутию живота (50,9%). В результате анализа оценено значение изменений в составе кишечной микрофлоры. На основании анализа полученных различий микрофлоры при различных клинических проявлениях определены наиболее оптимальные индивидуальные подходы к лечению в зависимости от предъявляемых исходно жалоб.

Установлены закономерности в изменении состава про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови, в основе которых лежит наличие сопутствующих изменений в составе кишечной микрофлоры. Выявлена активизация противовоспалительного иммунитета у пациентов на фоне терапии пробиотиками (повышение уровня IL-1 β , IFN- γ ; снижение уровня Т-хелперов фенотипа CD3+CD4+, НКТ-клеток типа CD3+CD16+CD56+), что говорит об эффективности проводимой терапии в отношении взаимного влияния СРК-подобной симптоматики и ЯК.

Доказана важность выявления СРК-подобных симптомов у пациента до проведения инструментального обследования, что позволяет квалифицировать проявления как функциональные, а также прогнозировать течение заболевания и эффективность проводимой терапии и может позволить избежать необоснованных госпитализаций.

Определена целесообразность исследования пристеночной микрофлоры, как отражающей в наибольшей степени картину кишечного микробиоценоза и ее влияние на основные проявления СРК-подобной симптоматики, что в свою очередь непосредственно влияет на выбор конкретных препаратов для лечения данных состояний. Выявленные особенности микрофлоры при различных проявлениях СРК-подобной симптоматики позволяют определять патогенетически обоснованный подход к терапии.

Установлены показания к назначению различных медикаментозных препаратов, зависящие от ведущего клинического симптома: жалобы на наличие диареи и болей в животе предполагают назначение антибактериального препарата,

при появлении запоров и примеси слизи в кале наиболее целесообразным является назначение пробиотиков. Полученные данные позволят избежать неоправданного назначения лекарственных препаратов, которые ранее назначались преимущественно эмпирически.

Выявлены определенные цитокины в периферической крови и установлена их взаимосвязь с психоэмоциональным статусом. Изменение уровня NKT- клеток и D3+HLA-DR+-клеток определило достоверную взаимосвязь с уровнем тревожности ($p < 0,05$). Доказано, что назначение адекватной терапии приводит к нормализации иммунного баланса и психоэмоционального статуса пациентов, что в свою очередь является необходимым условием нормального функционирования кишечника и определяет качество жизни пациента.

Полученные в ходе исследования данные позволили разработать оптимально индивидуализированные подходы при назначении терапии пациентам с СРК-подобными симптомами на фоне ремиссии ЯК.

Методология и методы исследования

Теоретико-методологической базой диссертационной работы являются труды российских и зарубежных ученых, посвященные проблемам проявления функциональных расстройств на фоне эндоскопической ремиссии язвенного колита. К группе наиболее упоминаемых авторов относятся Д. Дигнасс, 2012; А. Паллис, 2002; М. Симрен, 2002; М. Камилери, 2010; В Вайтхед, 2003; И.Л. Халиф, 2017; М.Д. Ардатская, 2006; И.Д. Лоранская, 2011; Е.К. Баранская, 2000; А.И. Парфенов, 2003 и др. При решении поставленных задач использовались общенаучные методы (анализ, сравнение, обобщение, категоризация) и специальные статистические методы исследования (критерий Шапиро-Уилка для проверки на нормальность распределений, критерий χ^2 для таблиц сопряженности признаков 2x2 и 7x2, в том

числе с использованием поправки Бонферрони, сравнительный анализ переменных с помощью параметрического Т-критерия Стьюдента для несвязанных и связанных совокупностей, ранговый корреляционный анализ Спирмена). Реализация ряда методов была осуществлена с помощью компьютерных пакетов программы Statistica for Windows 10.0. Достоверность констатировалась при значениях $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Распространенность симптоматики, подобной синдрому раздраженного кишечника на фоне эндоскопической ремиссии язвенного колита составляет 35,9%, в общей популяции больных с язвенным колитом – 3%; ее особенностью являются склонность к запорам (6,5%) или диарее (39,8%), болям в животе (68,5%), чувству неполного опорожнения прямой кишки (2,8%), вздутию живота (50,9%). Эта симптоматика влияет на уровень качества жизни и тревоги и коррелирует с изменениями иммунограммы (выявлена достоверная прямая взаимосвязь между жидкой консистенцией стула и процентным содержанием IgG1 ($p < 0,05$), между наличием чувства неполного опорожнения прямой кишки и абсолютными показателями содержания CD19 и CD45 ($p < 0,05$)), а также их динамикой на фоне терапии, позволяющей использовать их при решении вопросов необходимости и объема лечения и мониторинге его эффективности.
2. Установленные превалирующие клинические симптомы синдрома раздраженного кишечника на фоне эндоскопической ремиссии язвенного колита позволяют персонафицировать назначаемую терапию: применение невсасывающегося кишечного антибиотика рифаксимины целесообразно при наличии диарейного синдрома ($p < 0,001$) и болей в животе ($p < 0,05$), а при наличии запоров и обильной примеси слизи в кале - необходима терапия мультиштаммовыми пробиотиками ($p < 0,05$), что значительно сокращает

время наступления эффекта от проводимого лечения и улучшения состояния пациентов в целом.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Особенности проявлений и коррекции функциональных расстройств при эндоскопической ремиссии язвенного колита» соответствует паспорту специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни» (медицинские науки) и областям исследования: п. 4 – «Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия» и п. 5 – «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

Публикации

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ 18.10.2011 года.

Апробация диссертации состоялась 01.07.2020 года на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Результаты, полученные в ходе диссертационной работы, были доложены в виде научных докладов на научной конференции в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ в г. Москва 20 октября 2014 года, на конференции "Нарушение кишечной микрофлоры у больных функциональными и воспалительными заболеваниями кишечника" в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» в г. Москва 21 ноября 2014 года, на

научной конференции "Renaissance in the understanding and management of irritable bowel syndrome" в г. Чикаго, США, 29 августа 2015 года, в рамках XXI Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели в г. Москва 14 октября 2015 года, на научно-практической конференции "ВЗК: от лаборатории к практике" (Левитановские чтения) в г. Москва 20 ноября 2015 года.

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы в журналах, рекомендованных ВАК для представления материалов кандидатских диссертаций:

1. Белоус С.С. Роль рифаксимины в коррекции СРК-подобной симптоматики у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / **С.С. Белоус**, И.Л. Халиф, О.В. Головенко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2013. - № 3. - С. 63-68; 6/2 с. ИФ - 0,296.
2. Халиф И.Л. Эффективность пробиотиков в терапии воспалительных заболеваний кишечника / И.Л. Халиф, А.О. Головенко, И.И. Дикштейн, О.В. Головенко, **С.С. Белоус** // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2013. - № 3. - С. 3-10; 8/1,6 с. ИФ - 0,296.
3. Белоус С.С. Эффективность антибактериальной терапии в комплексном лечении язвенного колита с проявлениями синдрома раздраженного кишечника / **С.С. Белоус**, И.Л. Халиф, О.В. Головенко, Т.К. Корнева // Фарматека. - 2015. - № 2 (295). - С. 66-71; 6/1,5 с. ИФ - 0,294.
4. Белоус С.С. Влияние пробиотиков на состав микрофлоры толстой кишки и уровень сывороточных цитокинов у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / **С.С. Белоус**, И.Л. Халиф, Т.К. Корнева, Е.А. Конович // Фарматека. - 2015. - №15 (308). - С. 44-51; 8/2 с. ИФ - 0,294.

Личный вклад соискателя

Соискателем было проведено изучение, анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Самостоятельно автором производился набор пациентов, поставлена цель, сформулированы задачи и разработан дизайн исследования. Также при личном участии автора производился забор биологического материала (биоптаты). Полученные в результате анализа биологического материала данные подвергались статистической обработке данных с интерпретацией полученных результатов и их публикацией в научных изданиях. Сформулированы основные положения, выводы диссертации и практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику

Подбор терапии по поводу проявлений СРК-подобной симптоматики при ремиссии ЯК в зависимости от превалирующего симптома применяется в клинической практике ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры колопроктологии на циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей по направлению «Колопроктология» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения от 09.01.2020)

Глава 1. Обзор литературы

Определение язвенного колита, эпидемиология, возможные причины

Язвенный колит (ЯК)- хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки.

При ЯК поражается только толстая кишка, в процесс обязательно вовлекается прямая кишка, воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (в редких случаях – подслизистый слой) и носит диффузный характер [1].

Количество выявляемых случаев ЯК увеличилось за последние несколько лет. В отличие от развитых стран Северной Америки и Западной Европы, где заболеваемость ЯК не имеет тенденции к росту или даже снизилась [2-4], в развивающихся странах Латинской Америки, Азии и Восточной Европы количество выявленных случаев значительно увеличилось [5-7]. Заболеваемость ЯК может варьироваться от 0,5 до 31,5 на 100 000 человек каждый год, в зависимости от изучаемой популяции [8].

Распространенность ниже в развивающихся странах. В азиатских популяциях, например, распространенность колеблется от 5,3 до 63,6 на 100 000 человек [9-10], в то время как в Северной Америке она колеблется от 37,5 до 238 на 100 000 населения [11-12]. В дополнение к градиенту между возникновением ЯК на Западе и в странах Азии, было отмечено, что имеется тенденция к увеличению частоты возникновения ЯК в регионах с северным расположением по сравнению с южными регионами [13-14].

Распространенность ЯК в России в целом неизвестна. Первые популяционные исследования были проведены в 1996-2000 г.г. в Московской области, по предварительным данным, распространенность ЯК составила 19,3-20,4 на 100 000 человек [15]. В настоящее время в РФ проводятся эпидемиологическое исследования, и по предварительным данным количество пациентов с ЯК составляет 12,6 – 28,3 на 100 000 (однако данные постоянно обновляются) [16].

Большинство исследований ЯК показали преобладание мужчин или равное распределение между полами [12,17]. Другие авторы обнаружили более высокий уровень женский заболеваемости [18-19].

Курильщики и люди, перенесшие аппендэктомию, являются менее склонными к развитию язвенного колита [2]. Хотя ЯК может развиваться в любом возрасте, риск его возникновения резко повышается в 20-30 лет [20-21]; второй пик приходится на возраст старше 60 лет и является значительно менее выраженным [21-22].

Генетические факторы также играют определенную роль в развитии ЯК. При наличии родственника первой линии (брата или сестры) с ЯК риск развития заболевания увеличивается в 4,6 раза, а у гомозиготных близнецов риск заболевания увеличивается в 95 раз в том случае, если один из близнецов болеет [23].

Особенности питания также влияют на риск развития ЯК. Диета с высоким содержанием рафинированного сахара, жира, мяса увеличивает риск развития ЯК, в то время как диета, богатая растительной клетчаткой, снижает его [24].

Значительную роль в возникновении первой атаки ЯК играет перенесенная кишечная инфекция. Так, заражение микроорганизмами рода *Salmonella* или *Campylobacter* связано с увеличением риска возникновения ЯК в 8-10 раз в течение ближайшего года [25]. Риск уменьшается со временем, но по-прежнему остается повышенным по сравнению с общей популяцией в течение порядка 10 лет.

Определение ремиссии ЯК и методы ее достижения

В соответствии с Консенсусом European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) [26] и Монреальской классификацией [27], течение язвенного колита делится на ремиссию и активную фазу заболевания.

Ремиссия ЯК определяется как:

1. Клиническая ремиссия - отсутствие примеси крови в стуле, отсутствие императивных/ложных позывов при частоте дефекаций не более 3 раз в сутки;
2. Эндоскопическая ремиссия - отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании толстой кишки;
3. Гистологическая ремиссия - отсутствие микроскопических признаков воспаления.

В связи с этим в клинической практике под термином «ремиссия» подразумевается полное отсутствие клинических симптомов (т.е. частоты стула ≤ 3 /день без кровотечения), наличие нормальной слизистой оболочки при эндоскопии и отсутствие острого воспалительного инфильтрата по данным гистологии [27].

Медикаментозная терапия позволяет контролировать течение заболевания с приемлемым уровнем качества жизни. Консервативное лечение остается ведущим в терапии язвенного колита. Выбор средств терапии основывается на локализации и протяженности поражения, тяжести атаки, чувствительности и рефрактерности к тем или иным лекарственным препаратам, принципиальной возможности достижения ремиссии у каждого конкретного больного. Целью терапии на фоне обострения ЯК является достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема глюкокортикостероидов в течение 12 недель после начала терапии) [26].

Помимо назначения лекарственных препаратов, терапия обострения ЯК включает в себя хирургические вмешательства, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации. Поскольку полное излечение больных ЯК возможно только путем удаления субстрата заболевания (колпроктэктомии), при достижении ремиссии неоперированный больной должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии [26].

При этом даже подбор метода лечения, оптимального с точки зрения прогноза результата метода лечения не является гарантией достижения ремиссии. При ЯК бессимптомные больные в 35–60% случаев сохраняют эндоскопическую активность, а у 90% пациентов даже с эндоскопической ремиссией обнаруживаются гистологические признаки воспаления, из них у трети — острого. Эндоскопическая и гистологическая ремиссия запаздывают по времени. При эндоскопической

ремиссии в течение года наблюдается 4% обострений язвенного колита, при сохраняющейся эндоскопической активности — уже 30%. Наличие гистологических признаков острого воспаления повышает риск обострений еще в 2–3 раза. Следовательно, во всех случаях рецидивирующего течения ЯК следует стремиться к гистологической ремиссии, являющейся основанием для прекращения терапии. Однако, эта цель является ближайшим будущим, так как зачастую даже при наличии констатированной клинико-эндоскопической ремиссии (с индексом Мейо ≤ 1) эндоскопическая активность воспаления сохраняется в среднем у 20% пациентов [28]. С практической точки зрения важно, что индукция клинико-эндоскопической ремиссии должна являться целью лечения любого впервые выявленного ЯК, рецидивирующих форм заболевания и тех случаев, где терапия признана неадекватной [29].

Качество жизни у пациентов с ЯК

Помимо необходимости достижения клинико-эндоскопической ремиссии, назначение медикаментозной терапии преследует еще одну цель – нормализацию качества жизни у пациентов с ЯК. Качество жизни (КЖ) - это количественное измерение субъективного восприятия состояния здоровья, в том числе эмоциональной и социальной функции. Данный критерий важен для оценки состояния пациента [30]. Восприятие пациентами своего заболевания влияет на повседневную жизнь и самочувствие, что является важным фактором оценки здоровья пациентов в клинической практике. В связи с этим большой интерес вызывает оценка психоэмоциональной составляющей пациентов с ЯК. Существуют данные о влиянии психологического портрета пациентов на течение заболевания, частоту и тяжесть рецидивов. Оценка течения заболевания, проводимой терапии, пола, возраста пациентов позволяют выявить причины снижения КЖ пациентов и появления у них различных нарушений настроения. Существуют исследования,

говорящие о превалировании той или иной составляющей КЖ в зависимости от нозологии ВЗК. Однако данные работы являются единичными и разрозненными. Для всесторонней оценки пациентов с точки зрения клинициста является информативным и важным осуществить целостный подход к больному, учитывая не только клинические параметры заболеваний, но и социодемографические и психологические характеристики пациентов [31]. Таким образом, уровень качества жизни может влиять на субъективное восприятие больным своего состояния.

Рецидивирующее течение ЯК и его раннее начало имеют существенные социальные, психологические и финансовые последствия [32-33]. Многие исследования, проведенные для оценки КЖ при ЯК, доказали его значительное снижение [34]. Есть сообщения [35-36], которые предполагают более низкие показатели КЖ у пациентов с коротким анамнезом заболевания по сравнению с пациентами с более длительным течением заболевания.

Существует также противоречивые данные о влиянии тактики лечения ЯК на КЖ. Применение иммуносупрессивных препаратов может снижать уровень КЖ у пациентов с ЯК [37-38], хотя другие исследования не смогли выявить подобную корреляцию [39]. Применение кортикостероидов снижает уровень баллов по шкале Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) [36, 38-39]. Что касается ингибиторов фактора некроза опухоли ФНО- α , то большинство данных говорят о положительном влиянии на КЖ. Применение ингибиторов ФНО- α улучшало КЖ по сравнению с плацебо у пациентов с эндоскопической ремиссией ЯК [40].

При наличии активного воспалительного процесса в толстой кишке качество жизни значительно ухудшается по сравнению с пациентами в ремиссии [39, 41-42]. Можно предположить, что одной из возможных причин снижения качества жизни у данной группы пациентов являются психосоматические расстройства [43,44]. В частности, было показано, что депрессивные расстройства встречаются при ВЗК у 20-44% [45-46], и выраженность их обратно пропорциональна уровню качества жизни [47].

Pallis AG с соавт. [33] также доказали, что единственным фактором, влияющим на КЖ при ЯК, является активность воспаления, в то время как продолжительность

заболевания, возраст, курение никак не влияют на КЖ. Еще в одном исследовании [48], направленном на выявление психологических особенностей, связанных с КЖ, было обследовано 185 пациентов с ЯК. Соматизация и низкий уровень образования были независимо связаны с КЖ. Согласно полученным данным, активность заболевания была связана с уровнем усталости и бессонницы, а эти факторы, в свою очередь, оказались независимо связаны со снижением показателей КЖ [34, 39]. Gray WN и др. [49] предположили, что поведенческая дисфункция является механизмом, посредством которого тяжесть заболевания частично ухудшает КЖ.

Таким образом, КЖ у пациентов с ЯК в большинстве случаев обусловлено активностью воспалительного процесса. Однако существуют особые группы пациентов, в которых даже на фоне ремиссии воспаления качество жизни остается сниженным.

Синдром раздраженного кишечника: классификация, диагностика, влияние на качество жизни

Синдром раздраженного кишечника (СРК) –функциональное расстройство, при котором боль или дискомфорт в животе уменьшаются после дефекации, связаны с изменением частоты и консистенции стула, возникают не менее 3 дней в месяц на протяжении последних 3 месяцев при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев [50]. Это одно из наиболее часто встречающихся заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Распространенность СРК в большинстве стран мира составляет в среднем 20%, варьируя от 9 до 48%. Пик заболеваемости приходится на молодой трудоспособный возраст —30-40 лет. У женщин СРК встречается в 2-3 раза чаще, чем у мужчин [51].

Термин «синдром раздраженной кишки» был впервые предложен в 1988 г. на IX Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Риме, однако этот синдром был известен давно: еще в 1902 г. его описал известный канадский ученый У. Ослер

(William Osler, 1849—1919) под названием «слизистая колика» (*colica mucosa*), отметив его распространенность, связь с депрессией и истерией, неясную этиологию, а также клинические особенности: нарушения моторной и секреторной функций толстой кишки с выделением твердого, комковатого кала, содержащего большое количество плотной слизи, окутывающей каловые массы. Описал этот клинический синдром В.П. Образцов (1849—1920). В книге «Болезни желудка, кишок и брюшины» (1924) данная патология была описана в отдельной главе, названной «*Colitis membranacea*». Впервые было указано, что это заболевание толстой кишки протекает с болевым абдоминальным синдромом, преимущественно в левых отделах живота, приобретающим иногда характер кишечной колики, характеризуется выделением плотного кала с примесью слизи. При пальпации на некоторых участках толстая кишка спастически сокращена, и определяется симптом подвздошного шнура (*cordon iliaque*). В качестве наиболее вероятного механизма заболевания В.П. Образцов назвал повышенную возбудимость нервно-мышечного аппарата толстой кишки за счет ее раздражения вследствие неврастения. При этом он называл толстую кишку «замученной» и «гиперчувствительной», что проявлялось спастической мышечной активностью с выделением плотных комков слизи [52].

В разное время СРК имел разные названия: «дискинезия толстой кишки», «функциональная колопатия», «мукозный колит», «функциональный кишечный синдром», «хронический спастический колит», «кишечная слизистая колика» и даже «несчастливая толстая кишка» [53]. Термин «синдром раздраженного кишечника» вошел в обиход лишь в последние 25-30 лет [54-55].

Клинические проявления СРК достаточно неспецифичны. Вздутие живота может отмечаться у 15-30% здоровых людей, в то же время при СРК оно увеличивается до 75-90%. Встречается оно чаще у женщин и пациентов с СРК с преобладанием запоров [56]. Боль в животе в большей степени беспокоит 28% больных с СРК [57-58]. Многие пациенты отмечают наличие дискомфорта в животе, который значительно сильнее выражен днем и в вечернее время, стихает ночью, усиливается в положении стоя и проходит в положении лежа. Другими общими

симптомами, характерными для СРК, являются: чувство неполного опорожнения прямой кишки, неотложность дефекации, ложные позывы на дефекацию, изжога, боль в груди, раннее насыщение пищей, а также такие симптомы, как астения, адинамия, головная боль, головокружение, нарушения сна, поллакиурия, боль в шее, боли в спине, дисменорея, диспареуния, фибромиалгия.

Хотя симптомы СРК помогают установить диагноз, они не являются патогномоничными для этого заболевания. Вероятность диагноза увеличивается в том случае, если пациент младше 50 лет и у него отсутствуют признаки возможных органических заболеваний [50].

В наше время пересмотр диагностических критериев данного заболевания проводился 4 раза. Первые диагностические критерии для постановки диагноза СРК были сформулированы в 1978 г. А. Manning. Именно они легли в дальнейшем в основу рекомендаций группы международных экспертов по диагностике и лечению СРК и получили обозначение «Римские критерии» (Рим, 1988 г.). В последующем эти критерии трижды пересматривались – в 1999 г. (Римские критерии II), 2006 г. (Римские критерии III) и 2016 г. (Римские критерии IV).

Современная диагностика СРК осуществляется на основании клинических симптомов и соответствует Римским критериям IV от 2016 года [59]. Одним из главных критериев правильной постановки диагноза является исключение органических заболеваний (доброкачественных или злокачественных). Поэтому важными методами обследования больных с подозрением на СРК являются рентгенологические, эндоскопические и лабораторные исследования [60].

Согласно Римским критериям IV, существует несколько типов СРК:

1. **СРК с запором (СРК-З)** – твердый или шероховатый стул $>25\%$ и расслабленный (кашицеобразный) или водянистый стул $<25\%$ из числа опорожнений кишечника.
2. **СРК с диареей (СРК-Д)** – кашицеобразный или водянистый стул $>25\%$ и твердый или шероховатый стул $<25\%$ из числа опорожнений кишечника.
3. **СРК смешанный** – твердый или шероховатый стул $>25\%$ и кашицеобразный или водянистый стул $>25\%$ из числа опорожнений кишечника.

4. Неклассифицированный СРК – недостаточная выраженность отклонений консистенции стула для смешанного варианта.

Консистенция стула определяется с помощью Бристольской шкалы формы кала [61], разработанной в Бристольском университете и впервые опубликованной в 1997 году. Согласно бристольской шкале, выделяют 7 типов кала по его форме и консистенции:

Тип 1: Отдельные твердые комочки кала (стул в виде «орешков»)

Тип 2: Кал нормальной колбасовидной формы, но с твердыми комочками

Тип 3: Кал нормальной колбасовидной формы, но поверхность с глубокими бороздками

Тип 4: Кал нормальной колбасовидной формы или в виде змейки с гладкой поверхностью и мягкой консистенцией

Тип 5: Кал в виде шариков с ровными краями, легко эвакуируется

Тип 6: Кусочки кала с неровными краями, кашицеобразной консистенции

Тип 7: Водянистый или жидкий стул без твердых комочков

Тип 1 и 2 характеризуют запор, тип 3 и 4 — идеальный стул, тип 5, 6 и 7 — диарею.

В настоящее время не существует серологических маркеров, способных подтвердить или опровергнуть наличие СРК. Тем не менее, производятся попытки внедрить диагностические методы, которые позволят значительно сократить время до установки диагноза. Эти тесты могут быть использованы в качестве дополнения к традиционным методам диагностики СРК и могут уменьшить количество ненужных диагностических манипуляций в клинической практике [62-66].

Так, в обзоре Jae Hak Kim с соавт. [67], была представлена попытка систематизировать данные, полученные в процессе исследований, направленных на выявление возможных биомаркеров при различных типах СРК.

Признаки отсутствия СРК	СРК или здоровые добровольцы	Маркеры СРК с диареей	Маркеры СРК с запором
----------------------------	---------------------------------	--------------------------	--------------------------

Серологические и фекальные панели	Короткоцепочечные жирные кислоты	Противовинкулиновые антитела	Дыхательный тест с лактулозой
Серологические панели, экспрессия генов и психологическое обследование	Дыхательный тест с определением летучих органических соединений		
	Висцеральная гиперчувствительность		
	Время транзита по толстой кишке, желчные кислоты в кале, проницаемость кишечной стенки		

По результатам данного сравнительного анализа нельзя дать четкое заключение о наличии определенных биомаркеров у пациентов с СРК в связи с маленькими выборками, на которых производилось исследование.

При СРК могут наблюдаться психологические, психосоциальные или психиатрические расстройства. Это серьезно влияет на качество жизни пациентов. В литературе были найдены данные о 19 исследованиях уровня качества жизни у больных СРК, в которых уровень КЖ оценивался с помощью короткой формы опросника SF-36 (n = 14), опросника качества жизни European Quality of Life 5D (EuroQol 5D) (n = 1), опросника по качеству жизни больных синдромом раздраженного кишечника Irritable Bowel Syndrome Quality of Life (IBS-QOL; n = 6) или гастроэнтерологический индекс качества жизни Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI; n = 1). В некоторых исследованиях использовалось сразу несколько опросников. Шесть исследований проводились в Соединенных Штатах Америки; 4

изучали пациентов во Франции; по 2 исследования были проведены 2 в Великобритании, Корее, и Нидерландах; и по 1 - в Швеции, Канаде и Китае. Все исследования, в которых использовался опросник SF-36, оценивали качество жизни у пациентов с СРК. В 14 исследованиях, в которых сравнивали качество жизни пациентов с СРК и здоровых волонтеров, у пациентов с СРК показатели были значительно ниже [68]. Самая маленькая разница показателей наблюдалась при оценке жизненной активности (16,7 балла), а самая большая – в уровне ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (62,2 балла). Ни одно из этих исследований не оценивало уровень качества жизни в зависимости от подтипа СРК.

Опросник IBS-QOL также используется для оценки КЖ среди больных СРК. В 6 исследованиях уровня КЖ использовался именно этот опросник. Результат разброса полученных данных был значительно меньше, чем в исследованиях с использованием SF-36: самый маленький разброс значений наблюдался при оценке беспокойства по поводу состояния здоровья (10,5 балла), в то время как самый большой диапазон был замечен в оценке влияния питания на качество жизни (35,9 балла) [68].

Снижение уровня качества жизни у пациентов с СРК может быть обусловлено многими факторами, в том числе и сопутствующими психическими отклонениями. Наиболее часто встречающейся психиатрической патологией при СРК является депрессия, тревожные расстройства и соматоформные расстройства [69].

Депрессия является наиболее распространенной психиатрической патологией у пациентов с СРК [70-71]. Пациенты с СРК имеют более высокие показатели уровня депрессии, чем здоровые представители контрольной группы [72-73]. В исследовании Whitehead и др. [71], распространенность депрессии при СРК была 31,4%, 21,4% при ВЗК и 17,5% в контрольной группе. Другое исследование показало более низкую распространенность депрессии при СРК по сравнению с пациентами с хроническим гепатитом С [74].

Тревожные расстройства, такие как паническое расстройство (ПР), генерализованное тревожное расстройство (ГТР) и посттравматическое стрессовое

расстройство (ПТСР), также часто наблюдаются у пациентов с СРК. Тревога, как правило, предшествует манифестации СРК, особенно с преобладанием диареи. Это указывает на то, что психическое расстройство не может рассматриваться в качестве ответа на функциональное расстройство ЖКТ. Создается впечатление, что психиатрические симптомы, особенно тревожное, играют важную роль в развитии СРК [75].

Тревога чаще встречается у пациентов с СРК, чем в популяции в целом [73, 76]. В исследовании Lee S с соавт. [76] ГТР было выявлено у 16,5% пациентов с симптомами СРК, в то время как в контрольной группе его распространенность составила 3,3%. Whitehead и др. [71] сообщили похожие результаты (15,8%) относительно частоты беспокойства среди пациентов с СРК. В других исследованиях показатели были еще более впечатляющими. Так, при исследовании, проведенном в Южной Австралии с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), тревога была выявлена у 47% пациентов с СРК [74]. Разница в полученных данных может быть обусловлена тем, что для констатации факта наличия тревоги используются разные критерии. Lee S и др. [76] использовали критерии диагностики для ГТР в соответствии с Диагностическим и Статистическим Руководством по психическим расстройствам [77]. HADS является широко используемым инструментом скрининга для обнаружения состояния депрессии и тревоги в условиях стационара [78]. Исследования также показали, что Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) действительна, только когда используется по месту жительства при первом же обращении за медицинской помощью [79]. HADS следует использовать только для оценки распространенности тревоги и депрессии, а не для установки конкретного диагноза. Последнее может сделать только психолог или психиатр с использованием структурированного интервью на основе Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам.

Несколько исследований, проведенных в центрах, оказывающих высокотехнологичную медицинскую помощь, отметили наличие чрезмерной соматизации у пациентов с СРК, распространенность ее достигает 25% [80,81]. Высокий уровень соматизации анкет у пациентов с функциональными

заболеваниями ЖКТ наблюдался как в популяционных исследованиях, так и в клинической практике [82]. Соматизация часто связана с наличием тревоги и депрессии, и объясняется часто "внеорганными симптомами СРК", такими как нарушение работы опорно-двигательного аппарата, мочеполовой системы, сексуальные проблемы, головные боли и постоянная усталость [81, 83]. Также соматизация может быть связана с низким уровнем качества жизни, что может быть предиктором плохого ответа на проводимую терапию [84-86]. Последние данные позволяют предположить, что соматизация является фактором риска для СРК.

СРК-подобная симптоматика

Во многих случаях, даже на фоне адекватно проведенного медикаментозного лечения, пациент с ЯК продолжает предъявлять жалобы на учащение стула (или запоры), боли в животе, вздутие, урчание. При отсутствии данных объективного обследования (колоноскопия, интестиноскопия, компьютерная томография) подобная симптоматика может наводить на мысль о наличии сохраняющегося воспаления в толстой кишке. В тех случаях, когда обследование не проводится, пациенту с подобными симптомами может быть назначена усиленная терапия основного заболевания. В случае, если обследование всё-таки проводится, в кишечнике может быть выявлена эндоскопическая ремиссия воспалительного процесса. В этих случаях возможно предположить у пациентов с ремиссией ЯК СРК-подобной симптоматики [87].

Keoghane J с соавт. [88] выполнили исследование, в котором пытались выявить частоту встречаемости СРК-подобных симптомов у больных ВЗК в фазу ремиссии и их корреляцию с уровнем фекального кальпротектина. В результате соответствие Римским критериям II было отмечено у 17/44(38,6%) пациентов с ЯК. Уровень фекального кальпротектина был повышен в обеих группах, однако более

выраженное повышение его уровня отмечалось в группе пациентов с наличием СРК-подобной симптоматики, что могло свидетельствовать о наличии воспалительного процесса. Противоположные данные были получены Berrill J.W. [89] с соавт. У 169 пациентов с ЯК производилась оценка активности заболевания, с помощью анкетирования определялось наличие СРК-подобной симптоматики, уровень тревоги и депрессии. Также у них исследовался уровень фекального кальпротектина. СРК-подобная симптоматика значительно чаще определялась у пациенток ($OR = 4,64, 1.55-13.88$) и была связана с более высоким уровнем тревожности ($OR = 1.11, 1.01-1.21$). Не было выявлено статистической разницы между уровнем фекального кальпротектина у пациентов в клинической ремиссии ЯК с СРК-подобными симптомами и без них (медиана значений = 111 мкг / г против 45,5 мкг / г соответственно, $p = 0,171$). Распространенность СРК-подобных симптомов у пациентов с нормальным уровнем кальпротектина была отмечена у 31%. Таким образом, на фоне нормальных показателей фекального кальпротектина у пациентов с ремиссией ЯК возможно наличие СРК-подобных симптомов. Это доказывает возможность сосуществования ЯК и СРК у одного пациента, что ранее не считалось возможным.

В исследовании Minderhoud I.M. с соавт. [90] у 73 пациентов с ЯК в стадии ремиссии и 66 здоровых волонтеров оценивалось соответствие клинической картины Римским критериям II. СРК-подобная симптоматика была выявлена у 1/3 пациентов с ЯК в стадии ремиссии.

Для оценки психологического статуса и наличия СРК-подобных симптомов Simren M. с соавт. [91] включили в исследование 43 пациента с ремиссией ЯК, сохраняющейся в течение года. Эти пациенты заполнили 4 различных опросника, оценивающих желудочно-кишечные симптомы, беспокойство, депрессию и психологическое общее самочувствие. В результате были получены данные о том, что уровень психического благополучия сравним с общими данными по популяции (несмотря на кишечную симптоматику). 33% пациентов с ЯК отмечали наличие СРК-подобных симптомов. Данная группа имела более высокий уровень тревоги и депрессии. Таким образом, исследование доказывает более высокую

распространенность СРК-подобных симптомов (в 2-3 раза) по сравнению с общей популяцией, а также значительное влияние психологических факторов на их возникновение.

Ansari с соавт. [92] оценивали СРК-подобные симптомы (согласно Римским критериям II) у 95 пациентов с ЯК (45 пациентов с активным воспалением и 50 в стадии ремиссии в течение не менее 12 месяцев) и 100 пациентов контрольной группы, изучали влияние этих симптомов на КЖ пациентов с ЯК в ремиссии и пациентов с активным ЯК. Распространенность СРК-подобных симптомов у пациентов с ЯК в стадии ремиссии и обострения были 46 и 13%, соответственно ($p < 0,001$). КЖ оказалось значительно сниженным в группе пациентов с активным ЯК и в стадии ремиссии с СРК-подобными симптомами, по сравнению с пациентами в стадии ремиссии без СРК-подобных симптомов и с контрольной группой ($p < 0,001$). У пациентов с активным ЯК показатели по результатам теста SF-36 были значительно ниже, чем у пациентов в стадии ремиссии ($P < 0,05$). Таким образом, распространенность СРК-подобных симптомов у больных ЯК в стадии ремиссии примерно в три раза выше, чем в контрольной группе, и эти пациенты имеют сниженное качество жизни, сопоставимое с качеством жизни пациентов с активным ЯК.

Довольно часто наличие СРК-подобной симптоматики на фоне ремиссии ЯК может сопровождаться характерными изменениями в психоэмоциональной сфере. Производилось проспективное исследование в группе из 94 пациентов в течение 3 лет с ежегодными контрольными посещениями. Распространенность пациентов с ремиссией ЯК, клинические симптомы которых соответствуют Римским критериям II составила 11% на 1-м визите, 23% на 2-м визите, и 17% на 3. При сравнении пациентов с ЯК в стадии ремиссии пациенты с СРК-подобными симптомами демонстрировали более тяжелое психологическое состояние и снижение уровня КЖ по сравнению с группой пациентов без проявлений СРК. Однако уровень кальпротектина был одинаковым в обеих группах [93].

Fukuba с соавт. [94] оценивали СРК-подобные симптомы (согласно Римским критериям III) у 172 пациентов в клинической ремиссии ЯК, а также у 330

контрольных субъектов. Из пациентов с клинической ремиссией ЯК у 46 (26,7%) были выявлены СРК-подобные симптомы, что значительно выше, чем в контрольной группе (4,8%). Показатель распространенности СРК-подобных симптомов у пациентов с эндоскопической ремиссией ЯК составил 25,6%, что соответствовало распространенности СРК-подобных симптомов при клинической ремиссии ЯК. Таким образом, распространенность СРК-подобных симптомов у пациентов с клинической и эндоскопической ремиссией ЯК была значительно выше, чем в контрольной группе. Эти данные позволяют предположить, что остаточное воспаление низкой активности может влиять на появление СРК-подобных симптомов у больных ЯК в стадии ремиссии.

Таким образом, проявление СРК-подобных симптомов является довольно распространенной ситуацией у пациентов с ремиссией ЯК. Однако в этом случае необходимо четко дифференцировать причину имеющихся симптомов, так как ошибка в данном вопросе может привести к назначению неадекватной терапии.

Клинические проявления СРК на фоне эндоскопической ремиссии ЯК: признаки обострения или сопутствующая патология?

В последнее время находится все больше доказательств того, что СРК и СРК-подобные симптомы могут быть предвестниками развития воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Часто симптомы СРК могут встречаться у пациентов с официально подтвержденным ЯК или болезнью Крона (БК) в стадии клинико-эндоскопической ремиссии. На протяжении многих лет происходило развитие теории, способной стать объяснением этой ситуации. Исходно в 2010 году была доказана взаимосвязь между постинфекционным СРК и развитием классического СРК после эпизода с загрязнением центрального водопровода [95]. Затем в 2012 году Porter с соавт. [96] выступили с предположением, что на фоне постинфекционного СРК может развиваться истинный СРК, который, в свою очередь, может привести к

развитию активного ВЗК. Berrill с соавт. [89] предположил, что СРК является частью спектра заболеваний, приводящих к ВЗК, и перерастает в «субклинический СРК», в этом случае задачей терапии становится не заживление слизистой, а другие цели. Stanisic и др. [97] предложил понятие «раздраженного ВЗК» как объединяющую модель симптомов СРК и ВЗК в стадии ремиссии. Таким образом, предположение того, что СРК и ВЗК являются различной степенью проявления одного и того же заболевания, не ново.

Напротив, согласно данным Американского Фонда по изучению Болезни Крона и Язвенного колита (Crohn's and Colitis Foundation of America, CCFA), СРК и ВЗК являются совершенно разными расстройствами. Считается, что СРК не приводит к органической патологии кишечника, кишечным кровотечениям, более высокому риску развития рака толстой кишки и другим желудочно-кишечным заболеваниям, а также не требует лечения ГКС и цитостатиками. По мнению Quigley с соавт. [98], СРК, несмотря на иногда встречающиеся иммунологические и микробиологические изменения, не следует рассматривать как часть спектра ВЗК. Скорее СРК и ВЗК являются обособленными расстройствами, при этом они могут сосуществовать и приводить к большим диагностическим трудностям для клинициста.

Таким образом, в настоящее время по-прежнему сохраняется неопределенность по поводу возможных причин перекреста СРК и ВЗК. В настоящее время рассматриваются следующие предполагаемые причины: фактор психологического стресса с реакцией на него иммунной системы, субклиническое воспаление слизистой оболочки, микробиота кишечника, висцеральная гиперчувствительность, повышение кишечной проницаемости и генетические факторы.

Причины возникновения СРК-подобных симптомов

В настоящее время существует несколько теорий возникновения и развития симптомов синдрома раздраженного кишечника на фоне ремиссии ЯК.

- *Изменение состава кишечной микрофлоры*

Кишечная микрофлора играет важную роль в обеспечении жизнедеятельности человека. Облигатная микрофлора способна формировать естественный барьер для патогенных микроорганизмов. Таким образом, любое количественное или качественное изменение в толстокишечной микрофлоре, спровоцированное имеющимся патологическим состоянием, может привести к нарушению просветной экосистемы, включающей в себя, с одной стороны, полноценное сообщество микробов-резидентов, а с другой – нормальный формируемый здоровыми эпителиоцитами гликокаликс с адекватным количеством муцина. Это облегчает патогенным микроорганизмам возможность подойти вплотную к эпителиальным клеткам выстилки. При дегрануляции тучных клеток выделяются вещества, которые увеличивают проницаемость слизистой оболочки, что приводит к нарушению целостности белковых контактов. Просветные микроорганизмы или продукты их жизнедеятельности, такие как пептидогликаны или липополисахариды взаимодействуют с Toll-подобными рецепторами (TLR) на дендритных клетках и макрофагах. Антигены, представленные на этих клетках, взаимодействуют с Т-клетками, что приводит к образованию цитокинов и хемокинов, провоцирующих развитие воспаления в желудочно-кишечном тракте. Клетки Паннета локализуются преимущественно в тонкой кишке и секретируют α -дефенсины и лизоцим, которые не только способствуют удалению патогенных бактерий, но также поддерживают целостность кишечной мембраны. Лимфоциты входят в состав структур, называемых лимфоидными фолликулами. М-клетки играют важную роль в переносе бактерий и микробных частиц из просвета кишки в лимфоидные фолликулы. Пространство вокруг М-клеток, называемое Пейеровой бляшкой, помогает в осуществлении иммунного ответа [10].

Попытки определения особенностей микрофлоры у пациентов с ЯК предпринимались в том числе и отечественными учеными. Так, в работе О.П. Марко с соавт. [99] была предпринята попытка определения особенностей микрофлоры у 10 пациентов с тяжелой формой ЯК. В составе микрофлоры было выявлено присутствие диплококков, молочнокислых бактерий, дрожжевых грибов, а также кишечной палочки и патогенных стафилококков в количестве до 5×10^3 колониеобразующих единиц на грамм (КОЕ/г), при этом при большей протяженности и выраженности процесса определялись микробные ассоциации из 2-3 подобных видов.

У пациентов с ЯК число пристеночных бактерий в толстой кишке выше, чем у здоровых людей, и это различие может влиять на состояние слизистой, которая становится тоньше и содержит меньше сульфатов [100-101]. Истончённая слизистая оболочка содержит большее число бактерий, что облегчает контакт между антигенами бактерий и иммунной системой слизистой оболочки толстой кишки. Кишечная микрофлора у пациентов с активной формой ЯК различается меньше, чем у здоровых людей [102]. Доподлинно неизвестно, влияют ли напрямую или опосредованно патогенные микроорганизмы и/или просветная флора в целом на возникновение обострения или поддержание активности воспалительного процесса при ЯК. Также неизвестно, какие именно бактериальные компоненты или антигены могут провоцировать подобный воспалительный ответ. Поверхность толстой кишки при ЯК колонизирована огромным количеством различных видов микроорганизмов [103-104]. *Clostridium histolyticum*/*Clostridium lituseburense* составляют порядка 21% видов при ЯК, тогда как в контрольной группе здоровых волонтеров они не выявляются. Согласно выводам Collins [105], эти филогенетические группы содержат в основном клостридии, принадлежащие кластерам I и II, и части кластера XI (*C. histolyticum*, *Clostridium beijerinckii*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium intestinalis* или *Clostridium lituseburense*, *C. difficile*, *Clostridium bifermentans*). Некоторые из этих микроорганизмов могут быть патогенными. Предполагалось, что *Enterobacteriaceae* также могут принимать участие в патогенезе ЯК, благодаря способности прикрепляться к слизистой оболочке толстой кишки и

продуцировать энтеротоксины [106]. *E. Coli* и *Klebsiella* составляют порядка 25% ассоциированных со слизистой и 20% пенитрирующих слизистую оболочку микроорганизмов [101]. Бактерии с сульфатредуцирующей способностью заслуживают внимания благодаря своей способности преобразовывать сульфаты в сульфиды, конечный продукт их дыхания. Сероводород легко проникает сквозь клеточные мембраны и ингибирует окисление масляной кислоты в колоноцитах [107], и, возможно, является одним из звеньев патогенеза ЯК [108].

В литературе имеются лишь единичные сообщения об особенностях микрофлоры на фоне проводимой стандартной терапии ЯК.

В частности, в работе Е.А. Исламовой [109] оценивался состав микрофлоры толстой кишки в период обострения ЯК и на фоне проводимой терапии. Так, при обострении ЯК изменения в микрофлоре были выявлены у 92,9% пациентов, из них дисбактериоз 1 степени был выявлен у 50% пациентов, 2 – й степени – у 35,8%, 3 степени – у 7,1%. В период ремиссии у 73,1% пациентов сохранялись изменения (1 степень дисбактериоза – у 42,3%, 2 степень – у 23,1%, 3 степень – у 11,5%).

В настоящее время не существует научных работ, оценивающих состав кишечной микрофлоры у пациентов с эндоскопической ремиссией ЯК и наличием СРК-подобной симптоматики. При этом существуют работы, оценивающие состав просветной микрофлоры у пациентов с различными типами СРК, на основании которых можно выявить определенные закономерности.

У пациентов с СРК отмечается значительное уменьшение количества бифидо- и лактобактерий, на этом фоне увеличивается число факультативных микроорганизмов [110-111]. Так, при СРК-3 увеличивается количество аэробных бактерий, в частности обладающих протеолитической активностью (так как кишечные палочки, фекальные стрептококки рассматриваются как сильнейшие протеолитики). При СРК-Д наблюдается повышение активности анаэробных микроорганизмов родов бактероидов, клостридий и т.д. [112]. Когда с помощью рибосомальной РНК на основе микробиологических технологий были клонированы и секвенированы гены человеческого микробиома, различия в составе кишечной

микрофлоры у здоровых людей и пациентов с СРК стали еще более значительными [113].

Изменения кишечной микрофлоры могут влиять на функцию мозга. Это объясняется тем, что пациенты с СРК часто имеют сопутствующие психологические расстройства, такие как тревогу и депрессию, а также тем, что пациенты, перенесшие психологический стресс, более склонны к развитию постинфекционного СРК.

Опыты на животных показали влияние кишечной микрофлоры на развитие мозга. В эксперименте на стерильных мышах сообщалось о том, что в ответ на легкую стрессовую ситуацию развивается усиленный гипоталамо-гипофизарный ответ [114]. Поведение также меняется под влиянием измененной микробиоты. Исследование показало, что изменения микробного состава диеты спровоцировали изменения в уровне мозгового нейротрофического фактора в конкретных участках головного мозга, таких как гиппокамп и миндалевидное тело [115].

Сообщения микрофлоры кишечника с мозгом могут осуществляться с помощью нейронных, метаболических, иммунологических или эндокринных путей [116]. Нервные пути (посредством блуждающего нерва) исследованы наиболее полно; тревожное поведение уменьшалось после лечения пробиотиками [117, 118]. При исследовании функции мозга были выявлены метаболические связи, а поведенческие изменения были тесно связаны с бактериальными метаболитами, такими как короткоцепочечные жирные кислоты и метаболиты триптофана [119-120]. Также была доказана взаимосвязь кишечной микрофлоры с иммунной системой и ее роль в развитии психических расстройств. В исследованиях, проводимых на животных и пациентах с СРК было показано, что изменение уровня провоспалительных цитокинов, а также нормализация психоэмоционального фона возможны с помощью изменения состава микрофлоры [121-123]. Также обсуждается возможность эндокринной регуляции функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с помощью секреции холецистокинина и серотонина (5-гидрокситриптамина), уровень которых был снижен у мышей со стерильным ЖКТ [124].

Также на кишечную микрофлору могут влиять импульсы центральной нервной системы, возникающие в ответ на стресс или психологическую

нестабильность. Стресс может влиять на моторику ЖКТ и секрецию, которые изменяют состав микрофлоры. Также состав микрофлоры может быть изменен вследствие изменения экспрессии генов некоторых микробных штаммов. Кишечная микрофлора может воздействовать на нейротрансмиттеры, такие как норадреналин, дофамин и серотонин, и влиять на активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В результате изменения микробиоты в этой оси, может быть активирован иммунитет слизистой оболочки, и тем самым может быть нарушена эпителиальная барьерная функция, что может способствовать появлению висцеральной гиперчувствительности и нарушению моторики при СРК. Тем не менее, многое о роли оси микробиота-кишка-мозг при СРК остается плохо изученным.

- *Иммунологические изменения*

Для понимания возможной роли иммунологических особенностей в развитии СРК-подобной симптоматики на фоне ремиссии ЯК необходимо иметь представление об иммунопатогенезе при ЯК.

В исследованиях на мышах с экспериментальным колитом было выявлено, что стимулированные Т-клетки собственной пластинки слизистой продуцируют высокий уровень интерлейкина-13 (IL-13) [125]. Исследования с помощью метода проточной цитометрии также подтвердили, что за счет увеличения количества CD4⁺ Т-клеток собственной пластинки усиливается выработка IL-13. В дальнейшем было доказано, что этот процесс происходит за счет стимуляции В-клетками, которые также активируют и клетки- «натуральные киллеры» (NK-клетки). При изучении цитотоксичности этих NK-клеток и CD-4⁺ клеток было отмечено, что они оказывают агрессивное действие в отношении эпителиальных клеток, и этот эффект усиливается с помощью IL-13. Кроме того, было выявлено, что IL-13 снижает электрическую сопротивляемость многослойного эпителия за счет индуцирования апоптоза эпителиальных клеток и увеличения продукции порообразующего белка клаудина-267, избыточное количество которого выявляется у пациентов с ЯК. Таким образом, присутствие NK-клеток в слизистой оболочке может приводить к

образованию язв и воспалению. Этот механизм является основным в понимании иммунопатогенеза ЯК [126].

Определенные аналогии прослеживаются и при обследовании больных с СРК. Так, Chadwick VS и др. [127] провели исследования биоптатов, полученных при колоноскопии у пациентов, отвечающих Римским критериям III. Иммуногистологическая оценка показала повышенное количество активированных иммунокомпетентных клеток, в том числе Т-лимфоцитов, нейтрофилов и тучных клеток в слизистой оболочке кишечника, что свидетельствует о роли иммунной системы слизистой оболочки толстой кишки в патогенезе СРК. В дальнейшем при исследовании у пациентов с СРК обнаруживалось увеличение маркеров воспаления, в частности, количества тучных клеток [128-131]. Тучные клетки участвуют в заживлении ран, вступают в реакцию при проникновении в организм патогенов, и влияют на возникновение гиперчувствительности в слизистой оболочке ЖКТ. Они дегранулируются, освобождая воспалительных и иммунных посредников, которые запускают каскад иммунных реакций в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Несколько исследований показали, что увеличение количества тучных клеток у пациентов с СРК могут коррелировать с определенными симптомами СРК, такими как вздутие живота и боли в животе [130, 132]. Также у пациентов с симптомами СРК в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки может определяться увеличенное количество активированных Т-лимфоцитов [128, 130, 133]. Некоторые исследования продемонстрировали наличие инфильтрации мышечной стенки кишечника лимфоцитами по сравнению со здоровыми пациентами из группы контроля [130-131, 134]. Кроме того, пациенты с СРК имеют больше активированных Т-клеток в биопсийном материале и образцах крови [135]. Т-лимфоциты участвуют в адаптивном иммунитете и имеют несколько функций, таких как активация В-лимфоцитов и макрофагов [136]. Кроме того, наблюдается увеличение количества провоспалительных цитокинов в цельной периферической крови [137] и сыворотке крови [138], что может являться предпосылкой иммунной активации при СРК. В исследовании, в которое были включены 42 пациента с СРК (согласно Римским критериям II), при микроскопическом исследовании была

выявлена гиперплазия слизистой оболочки, агрегация лимфоцитов и увеличение числа эозинофилов, что встречалось достоверно чаще в группе с СРК по сравнению с контрольной группой. При этом подобные изменения не отвечали классическим канонам микроскопического колита [139-140].

Dinan и Clarke с соавт. провели исследование, в которое включили 88 пациентов, из них 37 – с СРК (18-СРК-Д, 14 – смешанная форма, 5 – СРК-З), 14 – с выявленной депрессией и 37 – группа здоровых пациентов. В данных группах исследовался уровень IL-6, IL-8 и IL-10. Было выявлено, что уровень IL-6 ($P=0.003$) и IL-8 ($P=0.001$) был значительно выше у пациентов с СРК, чем в контрольной группе [141].

Дополнительным свидетельством измененной кишечной иммунной активации является повышение экспрессии TLR при СРК [142], причем степень экспрессии TLR-2 и TLR-4 значительно отличается среди подтипов СРК. Повышенная экспрессия TLR при смешанном типе СРК спровоцировала усиление внутриклеточной передачи сигнала, что привело к повышенной экспрессии в слизистой оболочке провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-8 [143]. Виллани с соавт. [144] предложил наличие генетических факторов риска развития постинфекционного СРК на основе исследования когорты из 2300 пациентов в Уолкертоне, Онтарио. Он обнаружил, что TLR9 и ИЛ-6 сохранялась в качестве независимых факторов риска при постинфекционном СРК. Аналогично, Brint с соавт. [145] сообщили о повышенном уровне TLR4 и TLR5 у пациентов с постинфекционным СРК, что говорит об участии врожденного иммунитета в воспалительной реакции. В нескольких исследованиях были определены конкретные генетические полиморфизмы провоспалительных цитокинов, которые оказывают влияние на моторику, эпителиальную проницаемость и висцеральную чувствительность [146-148]. TNF- α производится моноцитарными активированными макрофагами, и этот цитокин играет важную роль в поддержании хронического воспаления, например, при ВЗК [149]. По данным исследования, в Нидерландах, достоверное увеличение TNF- α было выявлено у пациентов с СРК по сравнению с контрольной группой. В то же время не было найдено связи с

полиморфизмом в гене, контролирующем выработку ИЛ-10 [150], противовоспалительного цитокина, участвующего в регуляции иммунного и воспалительного ответа. В нескольких исследованиях было установлено, что пациенты с СРК могут быть генетически предрасположены к снижению выработки ИЛ-10, при этом впоследствии могут развиваться проявления СРК [151]. В исследовании, проведенном в Мексике, высокий уровень выработки ИЛ-10 является менее распространенным у больных СРК, чем у здоровых людей [152]. В Японии повышение уровня ИЛ-10 значительно чаще встречается у пациентов с СРК-Д и ЯК, чем в контрольной группе [153].

Для оценки активности воспаления в слизистой оболочке кишечника Vivinus-Nébot и др. [154] исследовали биопсийный материал из слепой кишки у 51 пациента с СРК, 18 с ремиссией ЯК и 27 пациентов контрольной группы. У 38% пациентов с ремиссией ЯК была выявлена СРК-подобная симптоматика (по данным опросников). Парацеллюлярная проницаемость была значительно повышена у пациентов с СРК-подобной симптоматикой на фоне ремиссии ЯК ($p < 0,01$), также в этой группе определялся повышенный уровень ФНО- α (по сравнению с контрольной группой). На этом основании было высказано предположение о том, что причиной СРК-подобных симптомов может являться наличие неспецифического воспаления в слизистой оболочке кишечника. Также отмечалась тенденция к изменению иммунологического статуса у пациентов с СРК, однако четко определить закономерность отклонений и характерологические черты каждого подтипа СРК в зависимости от выявленных изменений иммунограммы в настоящее время не представляется возможным.

- *Висцеральная гиперчувствительность*

Наличие СРК-подобной симптоматики также может быть обусловлено проявлениями висцеральной гиперчувствительности. Было проведено несколько исследований, которые показали, что пациенты с эндоскопической ремиссией ЯК имели более высокий порог болевой чувствительности по сравнению с пациентами с СРК [155-156]. Активность центральной нервной системы, возникающая в ответ на

периферическое раздражение у пациентов с хроническим воспалительным заболеванием, была больше похожа на реакцию здорового человека, чем у пациента с СРК [157]. Исходя из этих данных считается, что пациенты с ЯК имеют сниженную чувствительность, что трактуется как адаптивный механизм на фоне хронического рецидивирующего воспаления. Однако, когда висцеральная чувствительность изучалась у пациентов с ремиссией ЯК в контексте наличия или отсутствия клинических жалоб, результаты были другими. В частности, при изучении педиатрических пациентов с ремиссией ЯК и жалобами на боли в животе было выявлено, что порог болевой чувствительности снижен по сравнению со здоровыми волонтерами и пациентами с СРК [158]. Кроме того, было выполнено 2 исследования, во время которых определялась плотность нервных волокон TRPV 1 (ваниллоидные рецепторы типа 1, способствующие болевой чувствительности и висцеральной чувствительности у пациентов с СРК) методом забора биопсийного материала из области ректосигмоидного перехода. Так, плотность этих рецепторов у пациентов с ремиссией ЯК и клиническими жалобами была значительно выше, чем в группе контроля (здоровые добровольцы) и у пациентов с ремиссией ЯК без жалоб. Кроме того, количество этих нервных волокон было пропорционально степени интенсивности боли, испытываемой пациентом [159-160]. Таким образом, пациенты с ремиссией ЯК и проявлениями СРК будут иметь висцеральную гиперчувствительность, обусловленную повышением количества TRPV1, которое, в свою очередь, может быть обусловлено центральными генерируемыми стимулами. Также в генерации боли в животе у пациентов с ремиссией ЯК могут участвовать тучные клетки [161]. В качестве возможной причины появления СРК-подобной симптоматики на молекулярном уровне рассматривается и усиление синтеза серотонина, медиатора кишечной моторики [162].

Подходы к терапии у пациентов с СРК на фоне ремиссии ЯК

Наличие СРК-подобной симптоматики на фоне эндоскопической ремиссии ЯК создает проблему для подбора терапии у данной группы пациентов. С одной стороны, как было сказано выше, необходима постоянная поддерживающая терапия препаратами из группы 5-АСК или иммуносупрессорами для поддержания эндоскопической ремиссии. С другой стороны, сам факт наличия проявлений СРК на фоне эндоскопической ремиссии ЯК говорит о том, что базовой терапии в этой ситуации недостаточно.

В литературе практически отсутствуют данные о возможных методах лечения подобных состояний.

Одним из наиболее перспективных направлений, с точки зрения возможного патогенеза подобного состояния, можно считать применение препаратов, направленных на коррекцию состояния кишечной микрофлоры у данной группы пациентов.

Одним из аргументов в пользу данной гипотезы является то, что использование антибактериальных препаратов при лечении ВЗК является эффективным [163]. Различные исследования показали, что в сочетании с другими группами препаратов, используемых в лечении ВЗК, антибактериальные препараты, такие как метронидазол, ципрофлоксацин, клофазимин и их комбинации могут с успехом использоваться в терапии БК [164-166] и ЯК [167]. Однако наличие системных побочных эффектов ограничивает применение данных препаратов, особенно при лечении в течение длительного периода. В связи с этим особое внимание уделяется применению невсасывающихся кишечных антибиотиков, ранее зарекомендовавших себя как препараты выбора при лечении активных форм ВЗК или СРК с преобладанием диареи. Так, рифаксимин [Рифакс; Ксифоксан; 4-деокси-4_-метилпиридо[1_,2_-1,2]имидазо[5,4-с]рифамицинSV], несистемный антибиотик, производный рифамицина с низкой всасываемостью в ЖКТ, показал высокую антибактериальную активность [168]. Препарат был впервые использован в 2004

году для лечения диареи путешественников [169]. Клинические исследования также доказали положительное влияние рифаксими́на в лечении ВЗК [170]. Согласно Римским рекомендациям, так же, как и в предыдущих редакциях, рифаксимин остается препаратом выбора и при лечении СРК с преобладанием диареи. Однако в настоящее время работ, оценивающих эффективность антибактериальной терапии в отношении СРК-подобной симптоматики на фоне эндоскопической ремиссии ЯК, не найдено.

Еще одним возможным способом влияния на состояние пациентов данной группы может быть применение про-, пре- и симбиотиков с целью коррекции состояния кишечной микрофлоры. К данному выводу можно прийти на основании имеющихся сведений об эффективности пробиотиков при применении их в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ремиссией ЯК. Существует гипотеза, что они способны снизить интенсивность воспаления и увеличить длительность ремиссии. В настоящее время в отношении ВЗК считаются наиболее эффективными штамм Nissle кишечной палочки (лат. *Escherichia coli*), а также смесь из нескольких штаммов лактобактерий, бифидобактерий и стрептококков [171].

Так, в ходе рандомизированного двойного слепого исследования с участием 116 пациентов [172] после достижения ремиссии они распределялись по двум группам и получали 1,2 г месалазина в день или пробиотик, содержащий штамм *E. coli* Nissle 1917. Длительность наблюдения составляла 12 месяцев. К концу 12-го месяца 25% пациентов, получавших месалазин, и 26% пациентов, получавших пробиотик, оставались в ремиссии ЯК. Несмотря на сравнительно низкую эффективность противорецидивной терапии в ходе этого испытания, авторами был сделан вывод, что непатогенный штамм *E. coli* Nissle 1917 обладает такой же эффективностью для индукции и поддержания ремиссии ЯК, как и месалазин. Kruis и соавт. провели в 1997 и 2004 годах два масштабных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, в которых была сопоставлена эффективность терапии *E. coli* Nissle 1917 и месалазином (1,5 г). Первое исследование [173], включавшее 120 человек, выявило сохраняющуюся ремиссию у 89% пациентов, получающих противорецидивную терапию месалазином, и у

84% пациентов, использующих в качестве противорецидивного препарата пробиотик, содержащий штамм *E. Coli Nissle 1917*. Второе исследование [174], проводившееся в течение 1 года, включило 327 человек с клинико-эндоскопической ремиссией ЯК. Количество больных с сохраняющейся ремиссией составило 66,1% среди получавших месалазин и 63,6% у получавших пробиотики. Таким образом, был сделан вывод о том, что пробиотический штамм *E. coli Nissle 1917* так же эффективен в поддержании ремиссии ЯК, как и месалазин. В другом крупном исследовании [175] у 187 пациентов с клинико-эндоскопической ремиссией ЯК, сохраняющейся в течение года к моменту начала исследования, оценивалась эффективность пробиотика *Lactobacillus GG*. Пациенты были разделены на три равные группы: в первой проводилась терапия *Lactobacillus GG*, во второй— месалазином в дозе 2,4 грамма в сутки, а в третьей— комбинированное лечение пробиотиком в сочетании с месалазином (2,4 грамма в сутки). Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев, при этом ежемесячно оценивалось состояние пациента, а через 6 и 12 месяцев выполнялась колоноскопия с биопсией. Было доказано, что применение *Lactobacillus GG* так же эффективно и безопасно для поддержания ремиссии ЯК, как и месалазин.

У группы из 20 пациентов с неэффективностью или непереносимостью препаратов 5-АСК оценивалась эффективность применения *VSL#3* в течение года [176]. Спустя 12 месяцев терапии 15 из 20 пациентов (75%) находились в ремиссии. Проведенный в 2007 году Кокрановский систематический обзор [177] продемонстрировал нецелесообразность применения пробиотиков при обострении ЯК, однако действующее руководство ЕССО указывает на сопоставимую эффективность пробиотика с *E. coli Nissle* и месалазина в поддержании ремиссии ЯК [178].

В то же время проведенное в 2011 году исследование [179], включившее 32 пациента с ремиссией язвенного колита, не продемонстрировало статистически значимых различий в эффективности поддержания ремиссии в группах, получавших пробиотик *Probio-Tec AB-25* (*L. Acidophilus*, штамм LA-5 и *B. Animalis subsp. lactis*, штамм BB-12) или плацебо при наблюдении в течение 52 недель.

Таким образом, однозначно судить об эффективности препаратов, влияющих на состав кишечной микрофлоры у пациентов с ремиссией ЯК и СРК-подобной симптоматикой не представляется возможным.

Вопрос о СРК-подобных проявлениях при ЯК остается до конца не изученным. С одной стороны, в настоящее время не получено однозначно подтвержденных данных, объясняющих причины развития как ЯК, так и СРК. С другой стороны, имеющаяся информация зачастую дает диаметрально противоположные сведения о возможности или невозможности сосуществования двух данных нозологий.

В связи с этим в настоящее время не решены 2 основные проблемы: как расценивать проявления СРК на фоне эндоскопической ремиссии ЯК (как самостоятельное заболевание или как признаки реактивации воспалительного процесса в связи с наличием основного заболевания) и каким образом подходить к тактике лечения в подобных случаях.

Совершенно очевидно, что принятые в настоящее время рекомендации по лечению ЯК и СРК не способны в полной мере обеспечить потребности данной, обособленной группы пациентов, с точки зрения достижения удовлетворения полученными результатами и нормализацией качества жизни.

Таким образом, вопрос правомочности теории о том, что СРК-подобная симптоматика является следствием коморбидности на фоне эндоскопической ремиссии ЯК, требует дополнительного изучения. Необходимы более предметные данные о составе кишечной микрофлоры, цитокинового профиля, а также детальная оценка личностных изменений. Это позволит более осознанно подходить к подбору терапии у данных пациентов, что позволит снизить частоту жалоб и повысить качество их жизни.

Глава 2. Материалы и методы исследования

В ретроспективную часть анализа было включено 600 пациентов с установленным диагнозом язвенный колит, которые проходили обследование и получали лечение в условиях гастроэнтерологического отделения ГНЦК в 2008-2010 гг. У всех пациентов был установлен диагноз на основании жалоб, данных анамнеза и результатов обследования (тотальной колоноскопии и результатов гистологического исследования).

В проспективную часть исследования было включено 108 пациентов с эндоскопической ремиссией язвенного колита, наблюдавшихся в ФГБУ ГНЦК им. А.Н. Рыжих в 2011-2014 гг. Критериями включения были установленный диагноз ЯК и наличие СРК-подобной симптоматики.

Факт наличия или отсутствия воспаления в толстой и прямой кишке устанавливался на основании шкалы оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder, применяемой для оценки эндоскопической активности ЯК [180] (таблица 1).

Таблица 1 - Классификация ЯК в зависимости от эндоскопической активности (по Schroeder)

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

Наличие СРК-подобной симптоматики определялось на основании диагностических критериев (Римские критерии III): рецидивирующая абдоминальная боль как минимум 1 день в неделю за последние 3 месяца, ассоциированная с 2 и более следующими симптомами:

- Связанная с дефекацией
- Ассоциированная с изменением частоты стула
- Ассоциированная с изменением формы стула

Дополнительными симптомами являлись:

1) патологическая частота стула:

- меньше 3 раз в неделю;
- чаще 3 раз в день;

2) патологическая форма стула:

- комковатый или твердый;
- жидкий или водянистый;

3) натуживание при дефекации;

4) императивный позыв или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие.

Критерии считались валидными при условии их наличия в течение последних 3 месяцев с началом симптомов не менее 6 месяцев до момента включения в исследование.

Разделение СРК по преобладающей форме стула происходило в соответствии с Бристольской шкалой формы стула (таблица 2).

1. СРК с преобладанием запора (СРК-З) — твердый или комковатый стул $\geq 25\%$ и жидкий или водянистый стул $< 25\%$ дефекаций.

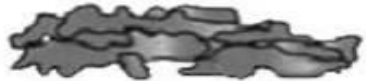
2. СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) — жидкий или водянистый стул $\geq 25\%$ и твердый или комковатый стул $< 25\%$ дефекаций.

3. Смешанный СРК — твердый или комковатый стул $\geq 25\%$ и жидкий или водянистый стул $\geq 25\%$ дефекаций.

4. Неклассифицируемый СРК — патологическая консистенция стула,

соответствующая критериями СРК с преобладанием запора, диареи или смешанному СРК [11].

Таблица 2 - Бристольская шкала формы стула

Тип 1	Отдельные твердые комки, как орехи (труднопроходящие)	
Тип 2	Колбасовидный, но комковатый	
Тип 3	Колбасовидный, но с трещинами на поверхности	
Тип 4	Колбасовидный или змеевидный, гладкий и мягкий	
Тип 5	Мягкие комочки с четкими краями (легкопроходящий)	
Тип 6	Пушистые рваные кусочки, пористый кал	
Тип 7	Водянистый, без твердых кусочков, целиком жидкость	

В качестве группы сравнения были 27 пациентов с диагностированным ранее СРК. Пациентам была проведена диагностика в полном объеме (колоноскопия, гастроскопия, ультразвуковое исследование, исследование кала для исключения инфекционной природы заболевания, консультация терапевта и эндокринолога).

У всех пациентов оценивался уровень КЖ с помощью опросников.

Общий уровень КЖ оценивался с помощью опросника IBS-QOL. Данный опросник включает в себя 34 вопроса, ответ на каждый из которых оценивается по пятибалльной системе. Затем ответы суммируются и трансформируются в шкалу от 0 до 100%, причем чем выше показатель, тем лучше качество жизни. Перерасчет производится по формуле:

*Результат = (сумма всех ответов - наименьшая возможная сумма ответов)/возможный диапазон исходной оценки*100*

Для оценки уровня депрессии использовался опросник Бека (Beck Depression Inventory, BDI). Этот опросник состоит из 21 группы утверждений. При ответе на каждый вопрос начисляется от 0 до 3 баллов (таблица 3).

Таблица 3 - Оценка результатов по шкале Бека

0-9 баллов	Отсутствие депрессивных симптомов
10-15 баллов	Легкая депрессия (субдепрессия)
16-19 баллов	Умеренная депрессия
20-29 баллов	Выраженная депрессия (средней тяжести)
30-63 баллов	Тяжелая депрессия

SF-36 относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни, он широко распространен в США и странах Европы при проведении исследований качества жизни. 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 варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. 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 баллы 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.

Для определения уровня тревожности использовался тест Спилберга. Тест состоит из 20 высказываний, относящихся к тревожности как состоянию (состояние тревожности, реактивная или ситуативная тревожность) и из 20 высказываний на определение тревожности как диспозиции, личностной особенности (свойство тревожности). Уровень тревожности до 30 баллов считается низким, от 30 до 45 баллов - умеренным, от 46 баллов и выше - высоким. Минимальная оценка по каждой шкале - 20 баллов, максимальная - 80 баллов.

Для оценки уровня тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Шкала состоит из 2-х частей, отдельно оценивается уровень тревоги и уровень депрессии. В каждой части по 8 вопросов, в ответ на каждый можно выбрать один из 4 вариантов ответа. Результаты по каждой шкале суммируются (таблица 4).

Таблица 4 - Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

0-7 баллов	«норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии)
8-10 баллов	«субклинически выраженная тревога / депрессия»
11 баллов и выше	«клинически выраженная тревога / депрессия»

Для оценки качества жизни у пациентов использовался опросник IBDQ. Опросник был разработан E. Irvine в 1993 году с целью получения информации о самочувствии пациента за предшествующие заполнению две недели. Пациенту задавались вопросы о симптомах, которые он отмечал в связи с имеющимся у него ВЗК, о его общем самочувствии и о том, какое у него было настроение. [17]. Данный опросник состоит из 32 вопросов и дает характеристику кишечных, системных, социальных и эмоциональных проявлений. Итоговая оценка – от 32 до 224 баллов.

Диапазон баллов, используемых при ответе на каждый вопрос – от 1 до 7 (таблица 5).

Таблица 5 - Оценка качества жизни по опроснику IBDQ

Количество баллов	Характеристика качества жизни
≥ 200	Прекрасное
151-199	Хорошее
101-150	Удовлетворительное
< 100	Плохое

Микробиологический анализ просветной и пристеночной флоры.

Для определения состава просветной микрофлоры использовались классические методы микробиологических исследований. Для определения количественного состава микробиоты использовался метод 10-кратных серийных разведений [188].

Подготовительный этап

Фекалии собирались сразу после дефекации из предварительно тщательно промытых и ополоснутых кипятком, а затем охлажденных на воздухе судна или горшка. Фекалии отбирались в стерильную посуду, предназначенную для микробиологических исследований в количестве около 1 г. Время между получением биоматериала для исследования и началом исследования не превышало 3-х часов. В случае наличия у пациента запоров использовались растительные слабительные средства (псиллиум).

Культуральное исследование фекалий

Подготовка биоматериала для посева на питательные среды.

После поступления биоматериала в лабораторию, его регистрации и взвешивания определялось количество буфера для разведения согласно таблице 6.

Таблица 6 - Соотношение материала для исследования на дисбактериоз (фекалий) и физиологического раствора для получения разведений при посеве

№№	Вес доставленного материала для исследования (фекалий), г.	Количество физиологического раствора для разведения фекалий, мл.	Полученные разведения
1	0,1	0,9	1:10
2	0,2	1,8	1:10
3	0,3	2,7	1:10
4	0,4	3,6	1:10
5	0,5	4,5	1:10
6	0,6	5,4	1:10
7	0,7	6,3	1:10
8	0,8	7,2	1:10
9	0,9	8,1	1:10
10	1,0	9,0	1:10
1	1,1	4,4	1:5*
2	1,2	4,8	1:5*

3	1,3	5,2	1:5*
4	1,4	5,6	1:5*
5	1,5	6,0	1:5*
6	1,6	6,4	1:5*
7	1,7	6,8	1:5*
8	1,8	7,2	1:5*
9	1,9	7,6	1:5*
10	2,0	8,0	1:5*
1	2,1	2,1	1:2**
2	2,2	2,2	1:2**
3	2,3	2,3	1:2**
4	2,4	2,4	1:2**
5	2,5	2,5	1:2**

* - для получения разведения 1:10 необходимо к 1 мл разведения 1:5 добавить 1,0 мл физиологического раствора.

** - для получения разведения 1:10 необходимо к 1 мл разведения 1:2 добавить 4,0 мл физиологического раствора.

Для сохранения облигатно анаэробной части микрофлоры фекалий использовали для разведения буфер с тиогликолевой средой. Исходное разведение фекалий в буфере составляло 1:10. Из полученной гомогенной взвеси изготавливались разведения от -1 до -8.

Посевная доза на пластину питательного агара, разлитого в чашку Петри d – 90мм составляла 100 мкл каждого соответствующего разведения. Посевную дозу биоматериала шпателем равномерно распределяли по всей поверхности среды. Засеянные таким образом среды помещались в соответствующие температурные и

атмосферные условия в зависимости от потребностей культивируемых микроорганизмов.

Культивирование микроорганизмов

Культивирование микроорганизмов осуществлялось на твердых питательных средах. Высев на среды из соответствующих разведений производился на среды согласно таблице 7 и 8.

Таблица 7 - Схема посева на анаэробную и микроаэрофильную часть микробиоценоза

Используемые среды	Разведения из которых происходит высев								Условия культивирования	Микроорганизмы, изолируемые на средах
	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8		
Кровяной агар (по 2 чашки Петри)	+		+		+		+		Анаэробноз	Облигатно-анаэробные и факультативно-анаэробные бактерии
Бифидум агар		+		+		+		+	Анаэробноз	Род Bifidobacterium
Агар Де Манна-Рогоза-Шарпе (MRS-агара)	+		+		+		+		Микроаэрофильные	Род Lactobacillus

Анаэробный агар	+		+		+		+		Анаэробизм	Облигатно-анаэробные бактерии
Клостридиальный агар	+		+		+		+		Анаэробизм	Род Clostridium
Агар для выделения Clostridium difficile	+		+		+		+		Анаэробизм	Clostridium difficile
Агар для выделения Clostridium perfringens	+		+		+		+		Анаэробизм	Clostridium perfringens
Агар для выделения бактероидов	+		+		+		+		Анаэробизм	Род Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas

Таблица 8 - Схема посева на аэробные и факультативно-анаэробные бактерии

Используемые среды.	Разведения из которых происходит высев:									Микроорганизмы, оценивающиеся на соответствующих средах
	0	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	
Кровяной агар		+		+		+		+		Кокковая группа

Среды для выделения кишечной группы микроорганизмов: Агар Левина с метиленовым синим и эозином (Levine Agar (EMB))	+			+		+		+		Представители семейства Enterobacteriaceae
Среда Эндо	+			+		+		+		Представители семейства Enterobacteriaceae, грамнегативные неферментирующие бактерии
Висмут – сульфит агар	+									Род Salmonella
Агар Сальмонелла Шигелла, (Salmonella Shigella Agar (SS Agar))	+									Род Salmonella, Shigella
Маннит-солевой агар (Mannitol Salt Agar)				+		+		+		Род Staphylococcus
Агар для выделения энтерококков				+		+		+		Род Enterococcus
Агар Сабуро	+			+		+		+		Грибы

Культивирование микроорганизмов учитывало условия и потребности для их роста, состав питательных сред, характеристики атмосферного и температурного режимов.

*Культивирование клинически значимой облигатно-анаэробной микрофлоры
кишечника*

Для минимизации потери строгих анаэробов, посев на анаэробную микрофлору производился из соответствующих разведений для каждой группы облигатных анаэробных микроорганизмов. Посев осуществлялся на твердые питательные среды для культивирования анаэробных бактерий. Использовались селективные и элективные среды для клостридий, бактероидов, бифидобактерий. После инокуляции биоматериала из соответствующих разведений на питательные среды создавались определенные условия, сущность которых заключалась в удалении молекулярного кислорода из питательной среды и пространства, окружающего эти культуры. Среда предварительно хранилась в условиях анаэробноза. Селективность средам придавалась путем добавления канамицина (100 мг/л), ванкомицина (7,5 мг/л), гемина (10мг/л), витамина К3 (менадион, 1,5мг/л) или К1 (фитоменадион, 1,5мг/л), а также бараньих эритроцитов (5%).

Посевы инкубировались в анаэробных условиях до 7 суток.

Идентификация изолированных культур микроорганизмов.

Оценка количественного состава микрофлоры

Идентификацию облигатно аэробных микроорганизмов производили на основании изучения тинкториальных, культуральных, морфологических, биохимических свойств бактерий.

Культуральные признаки микроорганизмов определялись характером их роста на питательных средах. Просмотр посевов, изучение культуральных и морфологических свойств выросших на чашках колоний, определение количества микроорганизмов в 1 г исследуемого материала проводилось через 24-148 часов инкубации.

Учитывая степени разведения фекалий, количество выросших колоний и величину посевной дозы, рассчитывалось количество микроорганизмов каждого вида в 1 г фекалий по формуле:

$$X(KOE/g) = A/B * V * S;$$

Где X – количество бактерий в 1г фекалий (колониеобразующих единиц, или КОЕ/г);

A – сумма колоний данного вида микроорганизмов во всех используемых разведениях;

B – количество чашек данного разведения;

V – объем культуры;

S – степень разведения.

При исследовании пристеночной флоры в процессе колоноскопии (ректороманоскопии) осуществлялся забор небольшого кусочка слизистой оболочки толстой кишки. Колонобиоптат погружался в 1 мл 0,9% NaCl и в течение часа транспортировался в микробиологическую лабораторию. В лаборатории биоптат подвергался трехкратному отмыванию с измельчением с помощью Medi Mashine и использованием прибора Vortex, после третьего отмывания полученная взвесь высевалась на питательные среды, описанные в табл. 7 и 8.

Определение субпопуляций лимфоцитов

У пациентов с клиникой СРК и наличием эндоскопической ремиссии ЯК определялся количественный состав субпопуляций лимфоцитов в периферической крови. Обследуемых изучали на проточном цитофлюориметре "FC-500" ("Beckman Coulter", США) по программе Cytomics CXP Software с использованием двойных комбинаций моноклональных антител производства Beckman Coulter, США. При этом оценивали (в % и абсолютных величинах) показатели Т-клеточной популяции: общее количество Т-лимфоцитов (CD3+), количество Т-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), естественных клеток-киллеров (NK-клеток - CD3-CD16+CD56+), NKT-клеток (CD3+CD16+CD56+), В-клеточной популяции (CD19+) лимфоцитов, а также относительное содержание лимфоцитов, несущих маркеры активации (поздний - CD3+HLA-DR+ и ранний - CD3+CD25+), и маркерный антиген апоптоза (CD45+CD95+). В качестве изотипического контроля использовали IgG1/IgG2 (для контроля неспецифического связывания лимфоцитов с антителами и выделения отрицательного по флюоресценции лимфоцитарного

гейта). Вычисляли иммуно-регуляторный индекс (ИРИ) - соотношение в периферической крови Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов - $CD3+CD4+/CD3+CD8+$.

Определение уровня интерлейкинов

В рамках исследования в сыворотке крови у пациентов с клиникой СРК и наличием эндоскопической ремиссии ЯК определялся уровень IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ и TNF- α до и после проводимой терапии [27-28].

• *Провоспалительные цитокины:*

1. IL-1 β – это преобладающая форма IL-1, который относится к группе провоспалительных цитокинов. IL-1 β активирует в основном Т-лимфоциты и обладает паракринным и аутокринным действием, это многофункциональный цитокин с широким спектром действия. Он участвует в регуляции температуры тела. Сильное повышение содержания этого цитокина вызывает гипотензию, анорексию, разрушение хрящей в суставах. Также он играет большую роль в развитии иммунитета – одним из первых включается в ответную защитную реакцию организма. IL-1 β стимулирует и регулирует воспалительные иммунные процессы, активирует Т- и В-лимфоциты, повышает фагоцитоз, проницаемость сосудистой стенки, бактерицидную и цитотоксическую активность. IL-1 β участвует также в механизмах взаимодействия иммунной и центральной нервной системы и регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы.
2. IL-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. В мышцах и жировой ткани он стимулирует мобилизацию энергии, которая приводит к повышению температуры тела, а также является главным стимулятором синтеза печенью белков острой фазы, стимулирует пролиферацию и дифференцировку В- и Т-клеток, стимулирует лейкоцитопоз. Секретируется макрофагами, фибробластами, клетками сосудистого эндотелия, Т-клетками, глиальными клетками, эпителиальными и кератиноцитами кожи после их активации патоген-связанными молекулами (части вирусов, бактерий и грибов, липополисахариды),

опосредованной TLR, также его выработка стимулируется другими медиаторами ответа острой фазы, в частности, IL-1 и TNF- α .

3. IL-8 - один из основных провоспалительных хемокинов, образуемый макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками. Играет также важную роль в системе врожденного иммунитета. Служит хемокином для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и эозинофилов и при высвобождении приводит к миграции этих клеток к участку тканевого повреждения.

- *Противовоспалительные цитокины:*

1. IL-10 – это цитокин с выраженным противовоспалительным эффектом. Он способен подавлять лихорадку как проявление воспалительной реакции. Вырабатывают IL-10 Т-клетки и моноциты. IL-10 подавляет синтез цитокинов Т-клетками, снижает активность макрофагов, уменьшает продукцию воспалительных цитокинов. Его действие противоположно действию основных цитокинов. Он снижает образование интерферонов, TNF- α , IL-6 и IL-1. Стимулирует этот цитокин синтез иммуноглобулина Е (Ig E). IL-10 участвует в гуморальном компоненте иммунного ответа, отвечая за аллергическую настроенность организма и антипаразитарную защиту.
2. Интерферон γ (IFN- γ) - основной интерферон, продуцирующийся иммунологически стимулированной (митогенами или антигенами) культурой лимфоцитов. Основные клетки-продуценты IFN - γ — Т-лимфоциты. Основная функция IFN - γ – иммунорегуляция (включая активацию макрофагов, усиление ответа Т-хелперов, индукцию экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости типа II на антигенпрезентирующих клетках и др.); также как и другие интерфероны, он проявляет противовирусную и антипролиферативную активность. Все интерфероны способны подавлять размножение клеток (например, злокачественной опухоли). Одним из важных иммуномодулирующих свойств IFN- γ , характерных только для этого цитокина, является его способность индуцировать в клетках головного мозга экспрессию антигенов комплекса гистосовместимости класса II. Участие IFN- γ в иммунных реакциях в центральной нервной системе (ЦНС) осуществляется также за счет усиления под его влиянием продукции супероксида, синтеза NO,

простагландинов, экспрессии в астроцитах и клетках микроглии адгезионной молекулы ICAM. Контрольно-регуляторная функция цитокина проявляется на уровне клеточных элементов мозга, нейроэндокринной системы. Ауто/паракринная активность нейронального IFN- γ направлена на поддержание гомеостаза в центральной нервной системе. Обнаружено его участие в регуляции процессов, связанных с суточными биоритмами, в работе "биологических часов". Участие цитокина в процессах иммуногенеза и контрольно-регуляторных реакциях имеет ряд общих механизмов. ИФН- γ является, с одной стороны, иммунно-, а с другой нейромодулятором.

3. TNF- α — гликопротеин с молекулярной массой 17,4 кДа. Клетками-продуцентами TNF- α служат: (1) лейкоциты, включая моноциты/макрофаги, базофилы, нейтрофилы, Т-лимфоциты — активированные CD4⁺ и CD8⁺, а также НК-клетки, ЛАК-клетки (активированные цитокинами НК-клетки) [181-182]. TNF- α синтезируется в очаге острого воспаления Т- и В-лимфоцитами, НК-клетками, моноцитами/макрофагами [181, 183]. Он индуцирует активацию нейтрофилов и макрофагов, а также их хемотаксис [184-185]. В макрофагах под влиянием TNF- α повышается синтез факторов роста (колониестимулирующего фактора гранулоцитов и моноцитов, колониестимулирующего фактора моноцитов), IFN- γ , интерлейкинов (IL-1, IL-8), простагландинов (PGE₂) [186]. Совместно с IL-1 и IL-6 TNF- α индуцирует синтез клетками мононуклеарно-фагоцитарной системы печени белков острой фазы (таких, как С-реактивный белок, фибриноген, церулоплазмин и др.). Описанные эффекты TNF- α оказывают защитное действие, так как способствуют фагоцитозу патогенных микроорганизмов активированными нейтрофилами и макрофагами. Кроме того, С-реактивный белок способен связывать и нейтрализовать бактериальные эндотоксины и иммунные комплексы, а также, являясь опсоином, облегчает фагоцитоз бактерий [187].

Определение уровня интерлейкинов производилось с помощью планшетного анализатора ASYS Expert Plus (Biochrom, Великобритания). Использовался набор реактивов Вектор-Бест.

Использовался "сэндвич" вариант твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использованы по два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к каждому интерлейкину. Одно из них было иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с биотином. На первой стадии анализа интерлейкины, содержащиеся в калибровочных и исследуемых пробах связывались с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный интерлейкин взаимодействовал с конъюгатом вторых антител – биотином. Количество связавшегося конъюгата было прямо пропорционально количеству IL-4 в исследуемом образце. На последней стадии анализа в лунки вносилась авидин-пероксидаза. Во время инкубации с субстратной смесью происходило окрашивание раствора в лунках. Степень окраски была прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывалась концентрация интерлейкинов в определяемых образцах.

Методика определения была следующей. Во все лунки вносилось по 0,1 мл "Буфера А". В соответствующие лунки вносилось по 0,1 мл калибровочных проб или исследуемой сыворотки, внесение образцов не занимало более 15 мин. Стрипы инкубировались при температуре 37°C в течение 2 ч со встряхиванием. Затем содержимое лунок удалялось декантированием, лунки промывались 3 раза. При промывке во все лунки добавлялось по 0,25 мл промывочного буфера. При каждом декантировании тщательно удалялись остатки жидкости из лунок постукиванием рамки со стрипами в положении на фильтровальной бумаге. Затем во все лунки вносилось по 0,1 мл раствора антител, стрипы инкубировались при температуре 37°C в течение 1 часа со встряхиванием. Лунки промывались, в них вносилось по 0,1 мл раствора конъюгата Е. Стрипы инкубировались при температуре 37°C в течение 30 минут со встряхиванием.

Перед окраской стрипы споласкивались дистиллированной водой для более полного удаления конъюгата. Затем во все лунки вносилось по 0,1 мл субстратной смеси, и стрипы инкубировались в темноте в течение 15-20 мин в зависимости от

степени окраски. Во все лунки с той же скоростью и в той же последовательности, как и субстратную смесь, добавлялось по 0,05 мл "Стоп-реагента" для остановки ферментной реакции, в течение 5 мин производилось встряхивание. Оптическая плотность измерялась в лунках при длине волны 450 нм. Уровень интерлейкинов определялся в пробирках по калибровочному графику.

Методы статистической обработки данных

В работе были применены следующие методы обработки данных:

1. Критерий Шапиро-Уилка для проверки на нормальность распределений (для оценки возможности использования параметрических или непараметрических критериев для сравнения рассматриваемых групп; выбор данного критерия для проверки на нормальность связан с его наибольшей мощностью);
2. Критерий χ^2 для таблиц сопряженности признаков 2×2 и 7×2 (для сравнения частот встречаемости признаков в анализируемых группах), в том числе с использованием поправки Бонферрони (для большей достоверности при повторном анализе части уже проанализированных данных);
3. Сравнительный анализ переменных с помощью параметрического Т-критерия Стьюдента для несвязанных и связанных совокупностей (по результатам предшествующей проверки на нормальность; выбор данного критерия обусловлен его наибольшей мощностью для рассматриваемых групп);
4. Ранговый корреляционный анализ Спирмена.

Для автоматизации статистической обработки использовали статистический пакет Statistica for Windows 10.0.

Глава 3. Результаты

Частота встречаемости СРК-подобной симптоматики на фоне ремиссии ЯК в реальной практике Ретроспективный анализ

При анализе 600 историй болезни пациентов, находившихся в стационаре ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» с диагнозом ЯК в 2008-2010 г.г. В исследование были включены пациенты от 18 до 72 лет (средний возраст составил 38,6 лет). По общему количеству преобладали женщины – 478 (79,7%).

У 378 (63,0%) пациентов определялось тотальное поражение толстой кишки (из них у 96 отмечалось наличие ретроградного илеита), у 165 (27,5%) – левостороннее поражение, у 57 (9,5%) – ЯК в форме проктита (таблица 9).

Таблица 9 - Распределение пациентов с ЯК в зависимости от протяженности воспалительного процесса по половой принадлежности.

	Мужчины	Женщины
Тотальное поражение с ретроградным илеитом	20 (3,3%)	76 (12,7%)
Тотальное поражение	47 (7,8%)	235 (39,2%)
Левостороннее поражение	48 (8,0%)	117 (19,5%)
Проктит	7 (1,2%)	50 (8,3%)

При анализе протоколов эндоскопического исследования были получены следующие данные о наличии эндоскопической активности (таблица 10).

Таблица 10 - Распределение пациентов с ЯК в зависимости от эндоскопической активности воспаления

Активность	Количество пациентов
Выраженная	306 (51,0%)
Умеренная	186 (31,0%)
Минимальная	55 (9,2%)
Ремиссия	53 (8,8%)

Также проведен анализ жалоб пациентов в зависимости от активности воспаления (таблица 11):

Таблица 11 - Частота встречаемости различных жалоб в зависимости от активности воспаления в кишке

	Выраженная	Умеренная	Минимальная	Ремиссия	Всего
Боли в животе	304 (50,7%)	178 (29,7%)	48 (8,0%)	19 (3,2%)	549 (91,5%)
Вздутие живота	278 (46,3%)	125 (20,8%)	37 (6,2%)	18 (3,0%)	458 (76,3%)
Примесь крови в кале	301 (50,2%)	164 (27,3%)	29 (4,8%)	2 (0,3%)	496 (82,7%)
Примесь слизи в кале	243 (40,5%)	167 (27,8%)	46 (7,7%)	16 (2,7%)	472 (78,7%)
Чувство неполного опорожнения прямой кишки	154 (25,7%)	98 (16,3%)	18 (3,0%)	7 (1,2%)	277 (41,2%)
Жидкий кал	306 (51,0%)	183 (30,6%)	41 (6,8%)	17 (2,8%)	547 (91,2%)

При оценке жалоб в группе пациентов с выявленной эндоскопической ремиссией было определено, что у 19 (3,2%) пациентов присутствовали жалобы на боли в животе, вздутие живота, примесь слизи в стуле, нарушение дефекации. Таким образом, можно говорить о том, что частота встречаемости СРК-подобных симптомов на фоне эндоскопической ремиссии ЯК определялась у 19 из 53 (35,9%) пациентов.

Расчет точной оценки доли пациентов с СРК-подобной симптоматикой на фоне ремиссии ЯК проводился с определением нормально распределенной совокупности. Выборочная доля больных с СРК-подобными симптомами составила $p=19/600=0,03$

Общая совокупность больных с вышеперечисленными свойствами была определена как ограниченная выборка больных, поэтому для оценки доли пациентов с наличием ремиссии ЯК и СРК-подобной симптоматики был использован доверительный интервал для доли. Стандартная ошибка доли σ_p рассчитывалась по формуле

$$\sigma_p = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

где p – доля больных с проявлениями СРК-подобной симптоматики, n – общее число больных.

$$\sigma_p = \sqrt{\frac{0,03(1-0,03)}{600}} = 0,007$$

Доверительный интервал при 95% достоверности имел вид

$$0,03-1,96 \times 0,007 < p < 0,03+1,96 \times 0,007$$

$$0,03-0,01372 < p < 0,03+0,01372$$

$$0,01628 < p < 0,04372$$

Таким образом, в реальной практике проявления СРК-подобной симптоматика могут встречаться у 1-4% от общего количества пациентов с ЯК.

На основании анализа 600 историй болезни пациентов с ЯК, которые находились на стационарном лечении, можно сделать следующие выводы:

1. Количество пациентов с выявленной ремиссией ЯК, проходивших стационарное лечение, составило 8,8%

2. Распространенность СРК-подобной симптоматики на фоне ремиссии ЯК составила 19/53 (35,9%) пациентов
3. Распространенность СРК-подобной симптоматики в общей популяции больных с ЯК составила 3% (доверительный интервал 1,6-4,3%, $p < 0,05$).

**Частота встречаемости СРК-подобной симптоматики на фоне
эндоскопической ремиссии ЯК (проспективное исследование)
Общая характеристика группы пациентов с ЯК**

В проспективную часть исследования было включено 108 пациентов, находившихся на стационарном лечении в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» в 2011-2014 г.г.

Возраст в данной группе пациентов колебался в пределах 18-75 лет; средний возраст пациентов составил $35,5 \pm 11,3$ лет.

По протяженности ЯК пациенты были распределены следующим образом: у 1 (1,0%) определялся перенесенный воспалительный процесс на уровне прямой кишки (проктит), у 27 (25,0%) определялось левостороннее поражение, и у 80 (74,1%) был выявлен тотальный воспалительный процесс.

При оценке эндоскопической активности воспаления в толстой кишке у 64 (59,3%) пациентов определялась полная эндоскопическая ремиссия, у оставшихся 44 (40,7%) пациентов изменения расценивались как минимальная активность воспалительного процесса (1 балл по шкале Schroeder) (201).

Длительность заболевания колебалась от 3 месяцев до 33 лет, средняя продолжительность составила $8,5 \pm 5,7$ лет.

У 7 пациентов (6,5%) при обследовании была выявлена склонность к запорам (ежедневный стул, форма каловых масс соответствует 1-2 типу по Бристольской шкале формы стула), у 43 (39,8%) пациентов отмечался диарейный синдром

(соответствие 6-7 типу по Бристольской шкале, частота стула в пределах 1-7 раз в сутки, в среднем $2,5 \pm 1,0$), у оставшихся 58 (53,7%) значимых отклонений в частоте и форме стула выявлено не было.

Жалобы на наличие болевого синдрома предъявляли 74 (68,5%) пациента.

3 (2,8%) пациента предъявили жалобы на чувство неполного опорожнения прямой кишки.

У 55 (50,9%) пациентов отмечались жалобы на вздутие живота.

Характер и частоту предъявляемых жалоб можно оценить на рисунке 1.

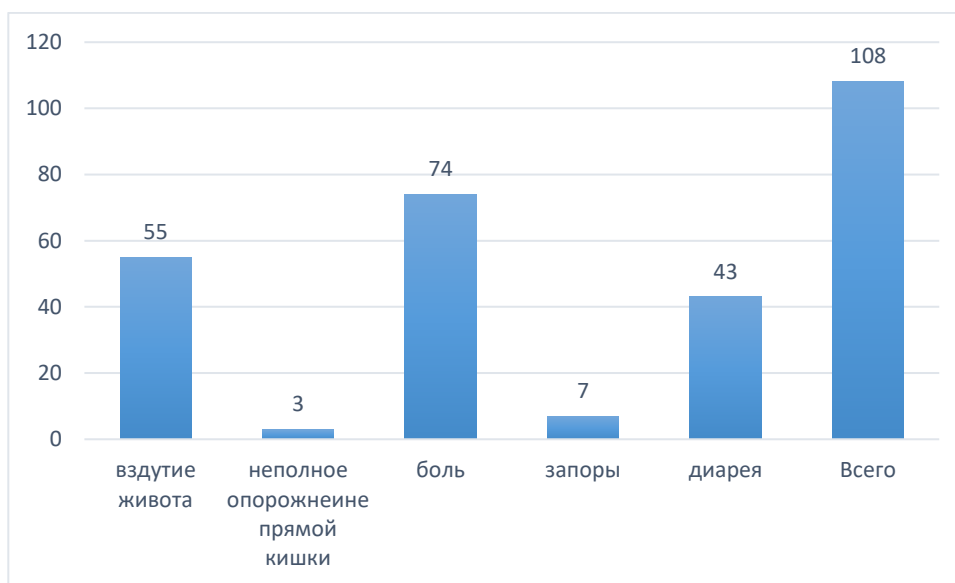


Рисунок 1 - Жалобы при наличии эндоскопической ремиссии ЯК

Была оценена корреляционная взаимосвязь между анамнестическими данными пациентов с предъявляемыми ими жалобам. Рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена, согласно которому была выявлена умеренная прямая связь между возрастом и фактом наличия запоров, а также слабая связь между женским полом и наличием запоров (таблица 12).

Таблица 12 - Корреляционный анализ основных анамнестических данных и жалоб

	Запоры	Диарея	Боли в животе	Дискомфорт
Пол	<u>0,249</u>	-0,114	0,021	-0,105
Возраст	<u>0,314</u>	-0,020	0,115	<0,001
Длительность анамнеза	0,141	0,100	0,006	
Протяженность воспаления	0,072	-0,074	-0,072	

При оценке психологического статуса согласно опроснику IBDQ среднее значение показателя составило 138,8+/-37,7 балла, что соответствует удовлетворительному качеству жизни. Разброс значений наблюдался от 59 до 212 баллов (рисунок 2).

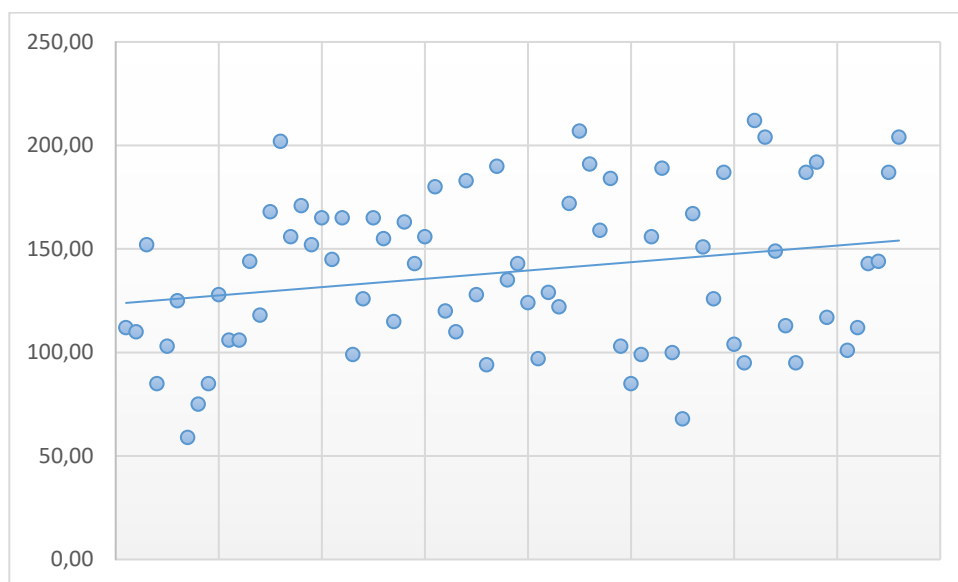


Рисунок 2 - Уровень качества жизни по опроснику IBDQ у пациентов с ЯК

Оценка депрессии согласно шкале BDI составила в среднем $13,2 \pm 9,4$ балла, что соответствует легкому уровню депрессии. Разброс показателей наблюдался в пределах 0-38 баллов (рисунок 3).

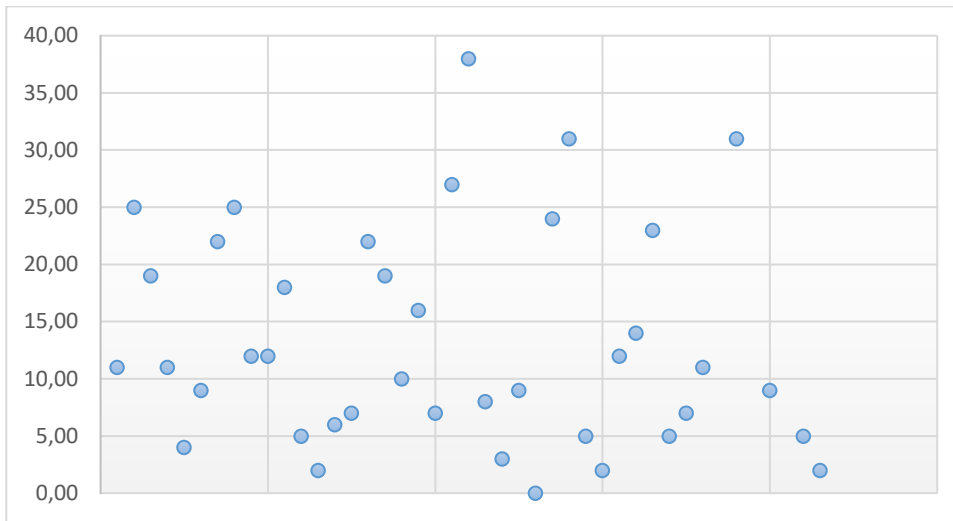


Рисунок 3 - Оценка уровня депрессии по шкале BDI у пациентов с ЯК

При оценке уровня тревожности определялись показатели реактивной и личностной тревожности по шкале STAI.

Реактивная тревожность отмечалась в пределах 22-66 баллов, среднее значение составило $46,6 \pm 12,2$ баллов, что соответствует высокому уровню реактивной тревожности.

При оценке личностной тревожности разброс отмечался в пределах 28-70 баллов, средний показатель составил $48,6 \pm 10,6$ баллов, что также соответствует высокому уровню личностной тревожности (рисунок 4).

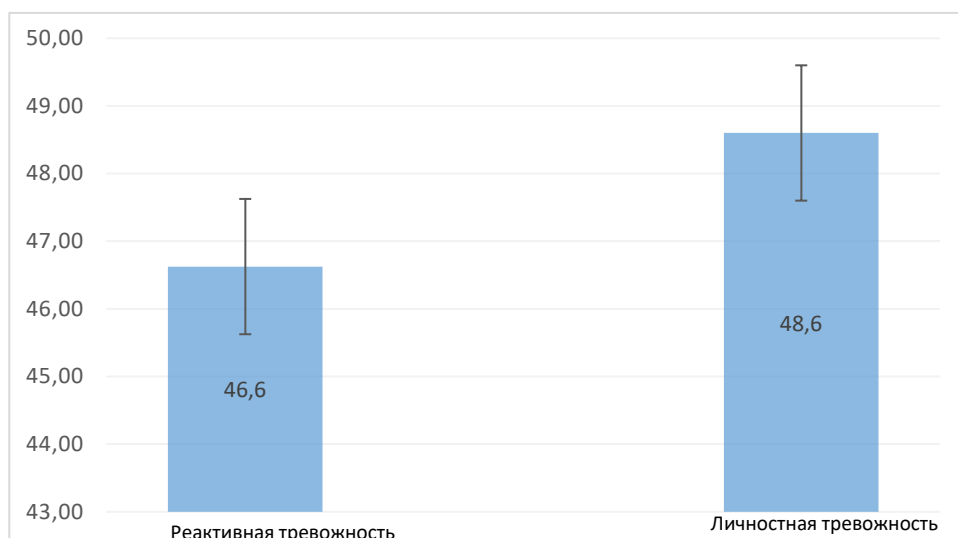


Рисунок 4 - Оценка уровня личностной и реактивной тревожности по шкале STAI у пациентов с ЯК

Согласно опроснику HADS, уровень тревоги соответствует $7,7 \pm 3,8$ баллов, что соответствует субклинической тревоги (разброс значений от 2 до 15 баллов).

Уровень депрессии определялся на уровне $5,2 \pm 3,9$, что соответствует нормальному показателю (разброс значений на уровне 0-16 баллов) (рисунок 5).

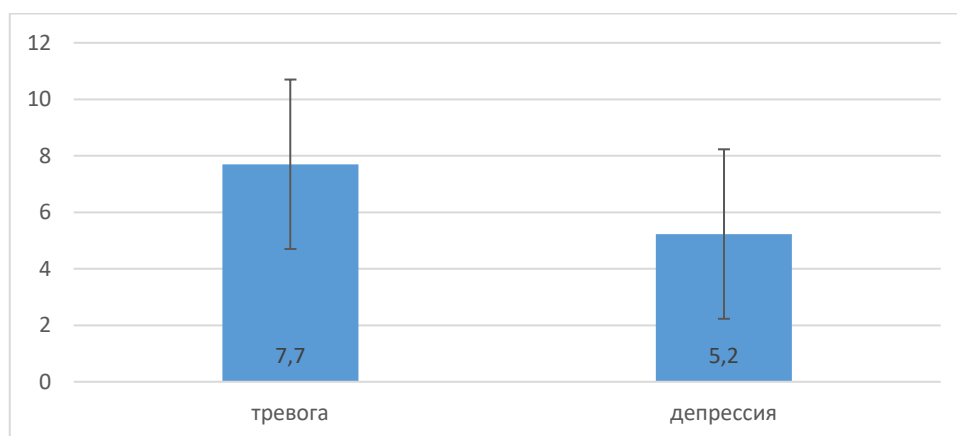


Рисунок 5. Оценка уровня тревоги и депрессии по шкале HADS у пациентов с ЯК

При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 были выявлены следующие показатели:

1. Физическое функционирование (PF) с разбросом значений 5-100 баллов, средний показатель составил $75,8 \pm 23,7$ баллов
2. Интенсивность боли (BP) колебалась от 0 до 100 баллов, в среднем составила $59,0 \pm 29,3$ балл
3. Жизненная активность (VT) определялась в пределах 5-80 баллов, в среднем составила $50,1 \pm 21,2$ балла
4. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) колебалось от 0 до 100 баллов, в среднем составляло $58,3 \pm 43,2$ баллов
5. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP) имело широкий разброс 0-100 баллов, в среднем показатель составил $56,9 \pm 41,2$ балл
6. Общее состояние здоровья (GH) определялось в пределах 10-92 баллов, в среднем составляло $42,7 \pm 18,4$ балла
7. Социальное функционирование (SF) колебалось в пределах 0-100 баллов, в среднем показатель составил $59,7 \pm 30,3$ баллов
8. Психическое здоровье (MH) определялось на уровне 12-88 баллов, в среднем составляло $55,9 \pm 20,8$ баллов.

Результат теста представлен на рисунке 6.

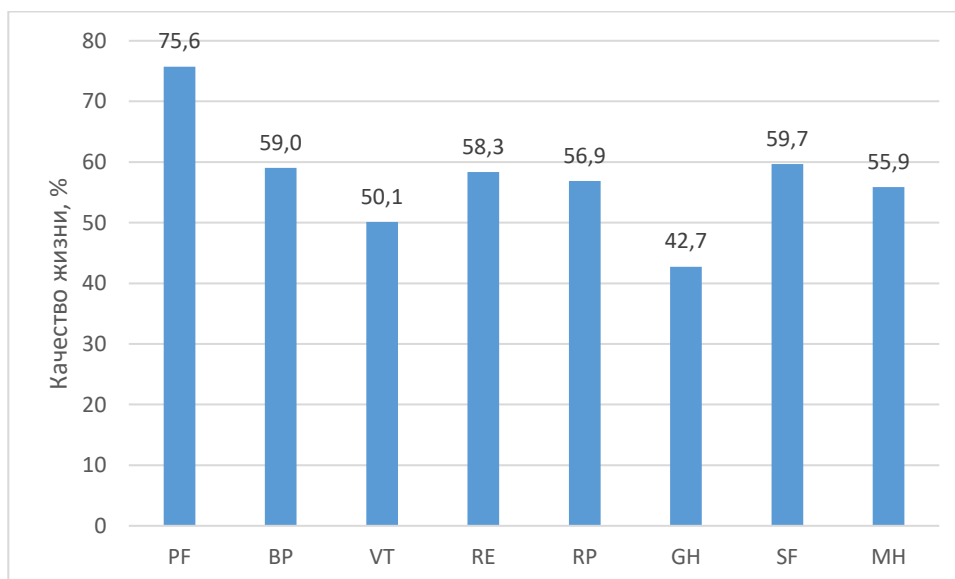


Рисунок 6 - Оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 у пациентов с ЯК

При оценке КЖ у пациентов с ЯК согласно опроснику IBSQoL был выявлен достаточно низкий показатель, составивший 37,2 $\pm$ 13,7 баллов.

В данной группе пациентов производилась оценка микробиологического состава кишечной микрофлоры. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Количественный и качественный состав просветной микрофлоры у пациентов с ремиссией ЯК

Микрофлора, кал	Количество, КОЕ/г	Референтный интервал
Бифидобактерии	1,962 $\times 10^{11}$	10 ⁹ -10 ¹⁰
Лактобактерии	2,702 $\times 10^8$	10 ⁷ -10 ⁸
Эшерихии	2,751 $\times 10^8$	отсутствуют
Стафилококки	1,212 $\times 10^7$	<10 ⁴
Энтерококки	4,000 $\times 10^5$	10 ⁵ -10 ⁸
Плесневые грибы	1,000 $\times 10^5$	Отсутствуют
Эшерехии метаболически неактивные		10 ⁷ -10 ⁸
Клостридии	2,242 $\times 10^5$	<10 ⁵
p.Citrobacter	5,500 $\times 10^3$	отсутствуют
p.Klebsiella	2,440 $\times 10^4$	<10 ⁴
p.Enterobacter	1,000 $\times 10^4$	<10 ⁴

Общая характеристика группы пациентов с СРК

В качестве группы сравнения были 27 пациентов с СРК. Диагноз был установлен на основании Римских критериев III. В данной группе было 3 (11%) мужчин, остальные 24 (89%) пациента составляли женщины.

Возраст колебался от 28 до 65 лет, в среднем составил 48,5 $\pm$ 16,3 лет.

По подгруппам в зависимости от типа СРК пациенты распределились следующим образом: у 17 (63%) определялся СРК-З, у 7 (26%) СРК-Д, у 1 (4%) смешанный СРК, и у 2 (7%) неклассифицируемый СРК (рисунок 7).

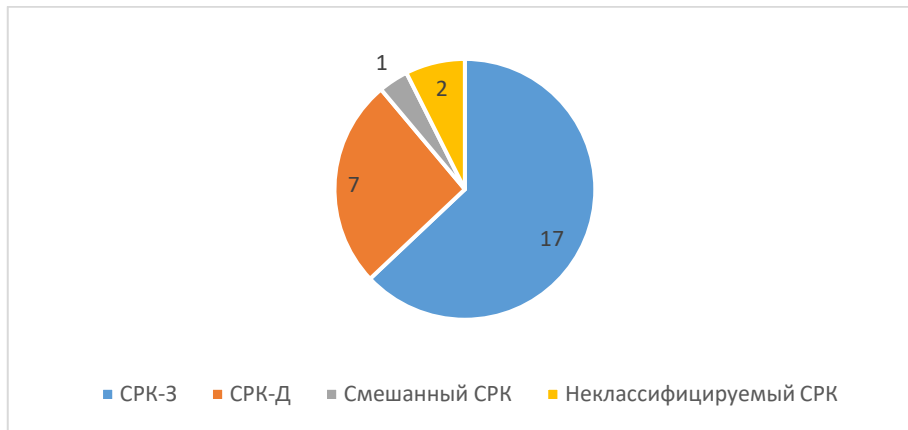


Рисунок 7 - Распределение пациентов в зависимости от типа СРК

При субъективной оценке самочувствия 12 (44%) пациентов предъявляли жалобы на отсутствие ежедневной дефекации. 6 (22%) пациентов предъявляли жалобы на многократный ежедневный стул. 15 (56%) пациентов предъявляли жалобы на выраженный болевой синдром. Жалобы на наличие дискомфорта предъявляли 19 (70%) пациентов. 15 (56%) пациентов отметили улучшение самочувствия после акта дефекации. Также у 15 (56%) пациентов отмечалось появление заболевания, связанное с изменением частоты стула. 14 (52%) пациентов связывали появление симптоматики с изменением формы каловых масс. 15 (56%) пациентов отметили необходимость натуживания при дефекации. У 17 (63%) пациентов отмечалось чувство неполного опорожнения прямой кишки. У 14 (52%) пациентов отмечалась примесь слизи в кале. У 17 (63%) пациентов отмечалось вздутие живота (рисунок 8).



Рисунок 8 - Жалобы пациентов с СРК

При оценке формы каловых масс согласно Бристольской шкале формы стула у 10 (37%) пациентов стул соответствовал 1 типу, у 2 (7%) – 2 типу, у 3 (11%) – 3 типу, у 4 (15%) – 4 типу, у 1 (4%) – 5 типу, у 3 (11%) – 6 типу, у 1 (4%) – 7 типу (рисунок 9).

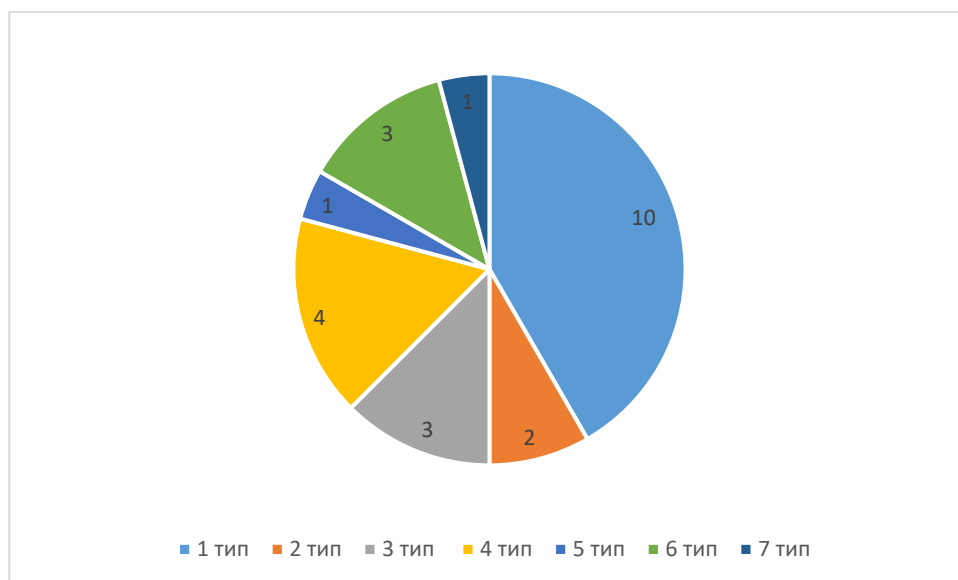


Рисунок 9 - Распределение пациентов согласно форме каловых масс (согласно Бристольской шкале формы кала).

При оценке корреляции между полом, возрастом и предъявляемыми жалобами использовался расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. В данной группе пациентов значимых связей выявлено не было (таблица 14).

Таблица 14 - Корреляционная взаимосвязь между полом, возрастом и предъявляемыми жалобами

	Диарея	Боли в животе	Дискомфорт	Улучшение самочувствия после дефекации	Начало, связанное с изменением частоты стула	Начало, связанное с изменением формы каловых масс	Форма стула по Бристольской шкале	Натуживание	Чувство неполного опорожнения прямой кишки	Наличие слизи в стуле	Вздутие живота
Пол	-0,145	0,154	-0,105	-0,205	0,154	0,115	-0,261	0,154	0,256	0,115	-0,157
Возраст	0,095	0,244	<0,001	0,140	0,105	-0,042	-0,145	-0,148	0,030	0,393	-0,070

Согласно опроснику IBDQ, средний показатель уровня качества жизни составил $154,2 \pm 27,9$ баллов с разбросом показателей от 107 до 208 баллов (рисунок 10).

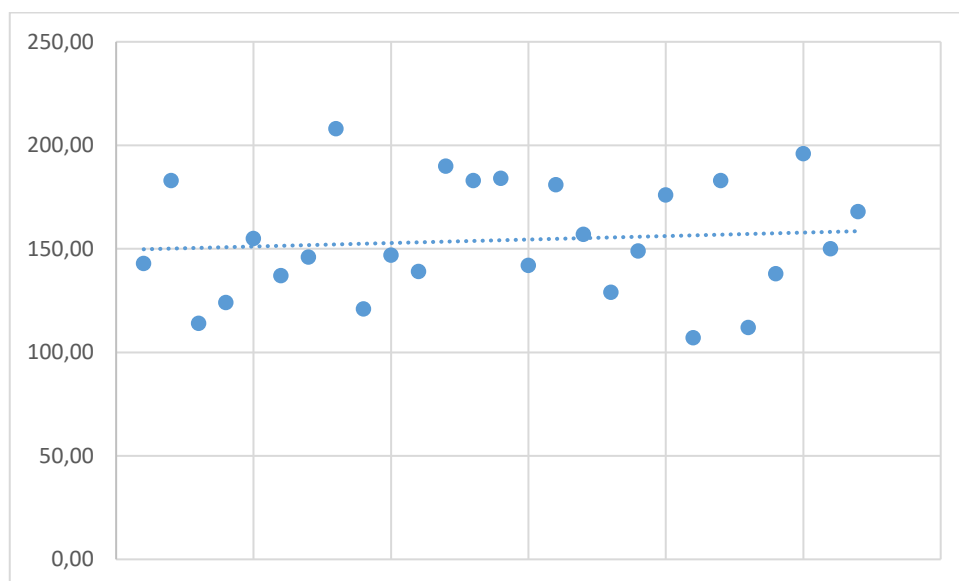


Рисунок 10 - Уровень качества жизни по опроснику IBDQ у пациентов с СРК

По опроснику BDI средний показатель составил $12,6 \pm 7,6$ балла с разбросом значений в пределах 1-30 баллов (рисунок 11).

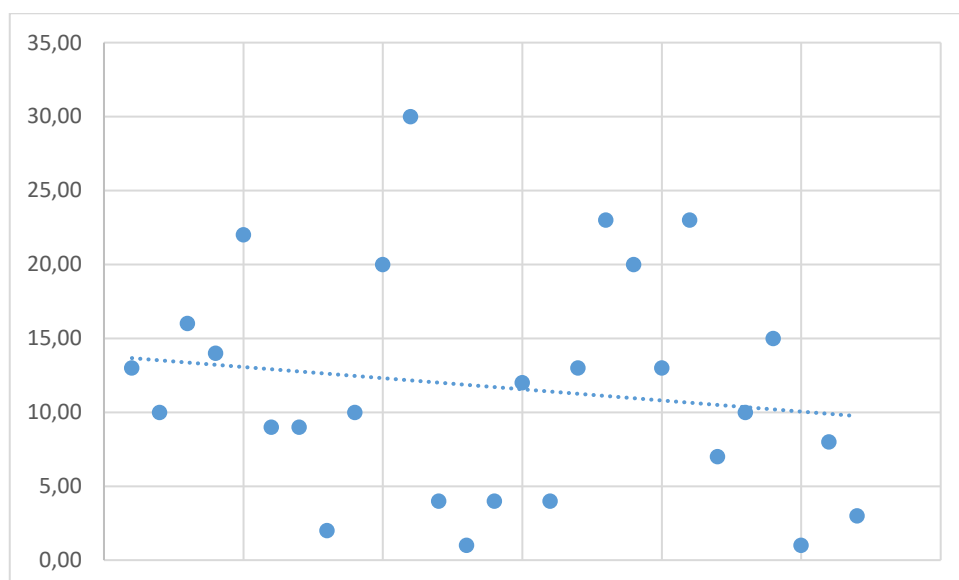


Рисунок 11 - Оценка уровня депрессии по шкале BDI у пациентов с СРК

При оценке по опроснику STAI реактивной тревожности показатель составил 42,0 $\pm$ 9,93 балла (разброс значений 20-59 баллов). Оценка личностной тревожности составила 46,4 $\pm$ 12,1 (разброс 29-76 баллов) (рисунок 12).

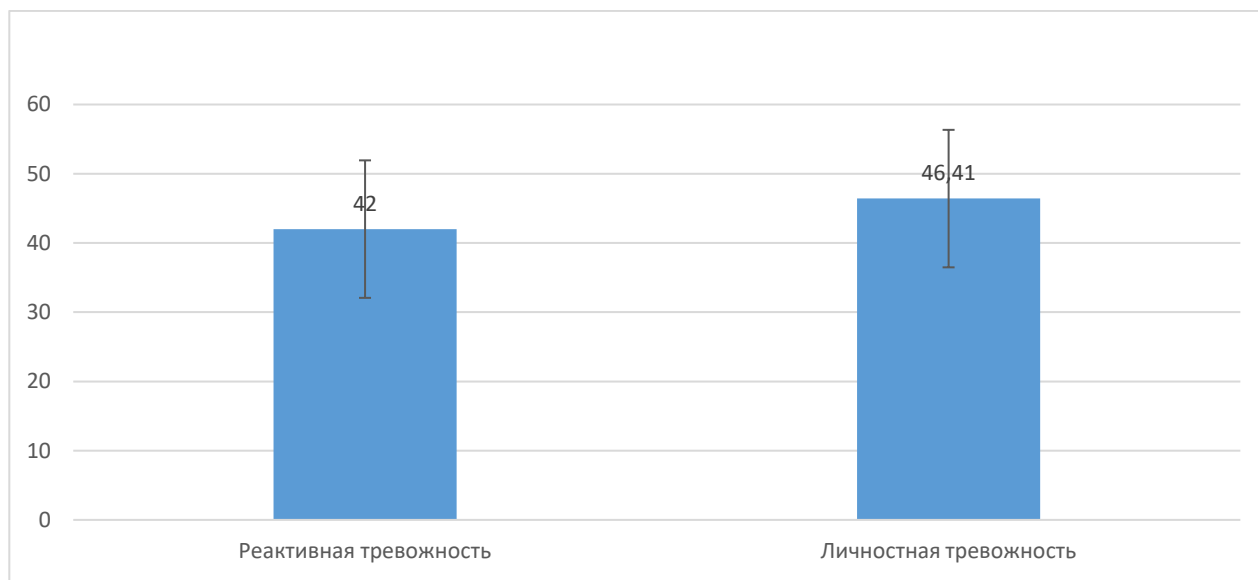


Рисунок 12 - Оценка уровня личностной и реактивной тревожности по шкале STAI у пациентов с СРК

Согласно шкале HADS, уровень тревоги составил 7,3 $\pm$ 4,2 баллов (разброс в пределах 1-16 баллов), а уровень депрессии был выявлен на уровне 4,85 $\pm$ 3,39 баллов (разброс значений 0-12 баллов) (рисунок 13).

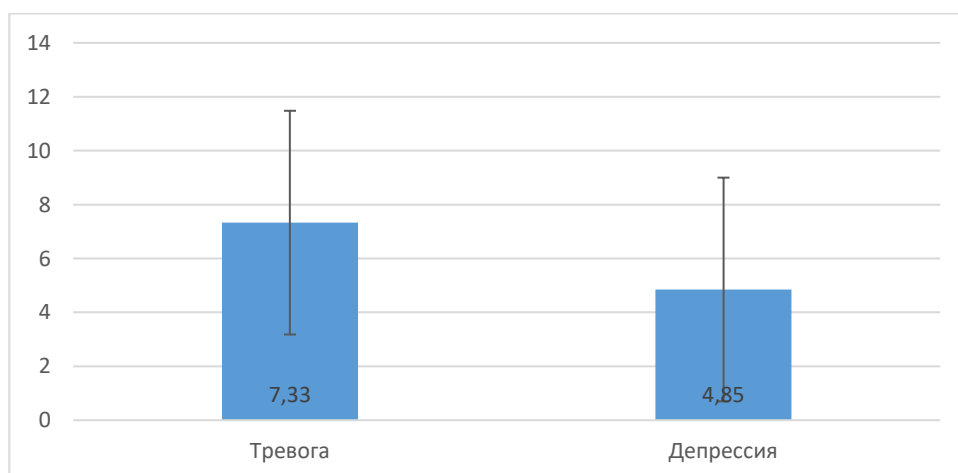


Рисунок 13 - Оценка уровня тревоги и депрессии по шкале HADS у пациентов с СРК

Согласно опроснику SF-36, были выявлены следующие показатели:

1. Физическое функционирование (PF) с разбросом значений 55-100 баллов, средний показатель составил $82,2 \pm 15,9$ баллов
2. Интенсивность (BP) боли колебалась от 21 до 100 баллов, в среднем составила $59,9 \pm 26,1$ баллов
3. Жизненная активность (VT) определялась в пределах 5-85 баллов, в среднем составила $51,1 \pm 20,2$ балла
4. Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) колебалось от 0 до 100 баллов, в среднем составляло $70,4 \pm 32,5$ баллов
5. Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP) имело широкий разброс 0-100 баллов, в среднем показатель составил $70,4 \pm 36,1$ баллов
6. Общее состояние здоровья (GH) определялось в пределах 15-82 баллов, в среднем составляло $51,5 \pm 20,7$ балла
7. Социальное функционирование (SF) колебалось в пределах 12,5-100 баллов, в среднем показатель составил $68,1 \pm 24,1$ баллов
8. Психическое здоровье (MH) определялось на уровне 24-100 баллов, в среднем составляло $61,2 \pm 22,6$ баллов (рисунок 14).

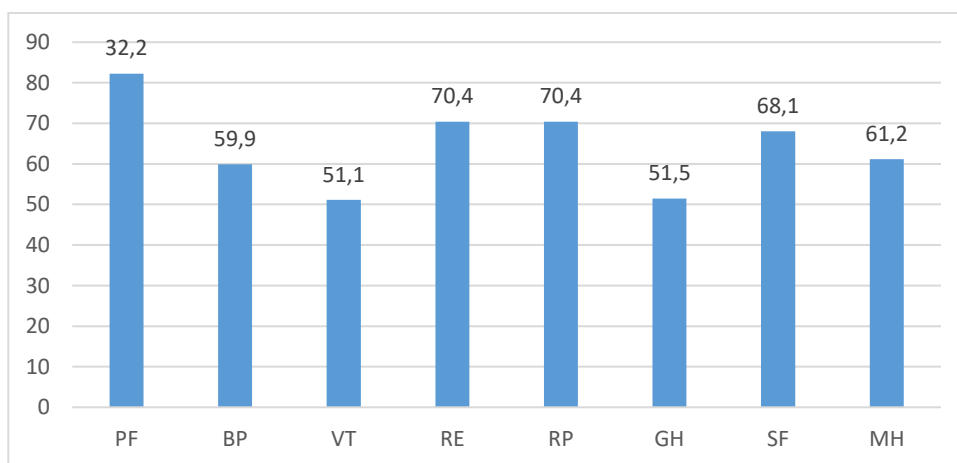


Рисунок 14 - Оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 у пациентов с СРК

Согласно опроснику IBSQoL, средний показатель качества жизни данной группы пациентов составил 90,8 $\pm$ 10,2%.

Состав кишечной микрофлоры у пациентов с СРК

В группе пациентов с СРК производился анализ состава кишечной микрофлоры. Так, в рамках данной работы производилось сравнение состава просветной микрофлоры (анализ кала), смыва со слизистой и микрофлоры непосредственно слизистой оболочки толстой кишки.

При сравнении количественного и качественного состава просветной флоры и флоры слизистой оболочки толстой кишки количество бактериоидов, анаэробных кокков и прочих аспорогенных анаэробов оказалось достоверно выше в просвете кишки, чем на ее слизистой ($p < 0,05$) (таблица 15).

Таблица 15 - Сравнении количественного и качественного состава просветной и пристеночной флоры слизистой оболочки толстой кишки

	Результат 1	Результат 2	p
Бифидобактерии	5,050x10 ⁸	5,700x10 ²	0,296
Бактероиды	2,961x10 ⁹	8,150x10 ²	<u>0,005</u>
Анаэробные кокки	3,418x10 ⁹	5,077x10 ⁴	<u>0,002</u>
Прочие аспорогенные анаэробы	1,615x10 ⁹	1,011x10 ⁴	<u>0,042</u>
Клостридии	4,545x10 ⁵	0	0,347
Лактобактерии	2,091x10 ⁵	1,200x10 ²	0,281
Эшерихии типичные	2,837x10 ⁹	4,250x10 ⁹	0,737
Эшерихии метаболически неактивные	4,545x10 ¹	0	0,347
Протеи	1,864x10 ³	5,000x10 ¹	0,348
P.Citrobacter	9,182x10 ⁴	0	0,171
P.Klebsiella	4,077x10 ⁸	7,800x10 ²	0,105
P.Enterobacter	5,496x10 ⁷	1,155x10 ³	0,343
Псевдомонады	0	0	

Продолжение таблицы 15

Неферментирующие бактерии	$1,818 \times 10^3$	$5,001 \times 10^5$	0,302
Стафилококки	$8,231 \times 10^8$	$5,050 \times 10^6$	0,178
Энтерококки	$2,946 \times 10^6$	$5,000 \times 10^5$	0,403
Стрептококки	0	0	
P. Candida	$2,559 \times 10^5$	$5,368 \times 10^2$	0,184
Плесневые грибки	9,091	0	0,187

Результат 1 – содержание бактерий в кале, КОЕ/г;

Результат 2 – содержание бактерий на слизистой, КОЕ/г

При сравнении той же просветной микрофлоры со смывами со слизистой оболочки толстой кишки также определяется повышение количества бактериоидов, анаэробных кокков и прочих аспорогенных анаэробов, а также типичных эшерихий в просвете кишки по сравнению с промывными водами ($p < 0,05$) (таблица 16).

Таблица 16 - Сравнении количественного и качественного состава просветной флоры и содержания бактерий в смывах со слизистой оболочки толстой кишки

	Результат 1	Результат 2	р
Бифидобактерии	5,050x10 ⁸	600	0,296
Бактероиды	2,961x10 ⁹	56656	0,005
Анаэробные кокки	3,418x10 ⁹	5057151	0,002
Прочие аспорогенные анаэробы	1,615x10 ⁹	60506	0,042
Клостридии	4,545x10 ⁵	0	0,347
Лактобактерии	2,091x10 ⁵	50	0,280
Эшерихии типичные	2,837x10 ⁹	706209	0,008
Эшерихии метаболически неактивные	4,545x10 ¹	0	0,347
Протеи	1,864x10 ³	50	0,348
P.Citrobacter	9,182x10 ⁴	0	0,171
P.Klebsiella	4,077x10 ⁸	170	0,105
P.Enterobacter	5,496x10 ⁷	14055	0,343
Псевдомонады	0	0	
Неферментирующие бактерии	1,818x10 ³	165	0,392

Продолжение таблицы 16

Стафилококки	8,231x10 ⁸	73920	0,175
Энтерококки	2,946x10 ⁶	350	0,309
Стрептококки	0	0	
P. Candida	2,559x10 ⁵	10532	0,202
Плесневые грибки	9,091	0	0,187

Результат 1 – содержание бактерий в кале, КОЕ/г;

Результат 2 – содержание бактерий в смывах со слизистой оболочки толстой кишки, КОЕ/г

При сравнении количественного и качественного состава пристеночной флоры и смывов со слизистой оболочки толстой кишки достоверных различий получено не было (таблица 17).

Таблица 17 - Сравнении количественного и качественного состава пристеночной флоры и содержания бактерий в смывах со слизистой оболочки толстой кишки

	Результат 1	Результат 2	р
Бифидобактерии	5,700x10 ²	600	0,966
Бактероиды	8,150x10 ²	56656	0,270
Анаэробные кокки	5,077x10 ⁴	5057151	0,323
Прочие аспорогенные анаэробы	1,011x10 ⁴	60506	0,324
Клостридии	0	0	
Лактобактерии	1,200x10 ²	50	0,513
Эшерихии типичные	4,250x10 ⁹	706209	0,324
Эшерихии метаболически неактивные	0	0	
Протеи	5,000x10 ¹	50	1,000
P.Citrobacter	0	0	
P.Klebsiella	7,800x10 ²	170	0,261
P.Enterobacter	1,155x10 ³	14055	0,231
Псевдомонады	0	0	
Неферментирующие бактерии	5,001x10 ⁵	165	0,324
Стафилококки	5,050x10 ⁶	73920	0,326
Энтерококки	5,000x10 ⁵	350	0,324

Продолжение таблицы 17

Стрептококки	0	0	
P. Candida	5,368x10 ²	10532	0,349
Плесневые грибки	0	0	

Результат 1 – содержание бактерий на слизистой оболочке толстой кишки, КОЕ/г;

Результат 2 – содержание бактерий в смывах со слизистой оболочки толстой кишки, КОЕ/г

Сравнительная характеристика клинических симптомов в двух исследуемых группах

Проводилась оценка по факту наличия диареи и запоров в группах пациентов с ЯК и СРК. Анализ производился с использованием критерия хи-квадрат для таблиц сопряженности признаков 2x2, также при необходимости использовалась поправка Йетса и поправка Бонферрони.

В группе пациентов с ЯК диарея была выявлена у 43 пациентов, в группе СРК- у 6. Хи-квадрат расчётный был равен 6,92. Таким образом, были выявлены достоверные различия по частоте встречаемости диареи в группах СРК и ЯК ($p<0,01$).

Встречаемость запоров при ЯК составила 7 случаев, тогда как при СРК запор отмечался у 12 пациентов. Хи-квадрат расчётный был равен 22,25. Таким образом, были выявлены достоверные различия по частоте встречаемости запоров в группах СРК и ЯК ($p<0,01$).

При оценке наличия боли в животе достоверной разницы между группами получено не было.

Определялась взаимосвязь между полом, возрастом и наличием жалоб. Для определения взаимосвязи между признаками определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Так, при анализе данных в общей группе была выявлена значимая прямая связь между половой принадлежностью (женский пол) и наличием запоров ($p<0,05$).

Также определялась значимая прямая связь между возрастом и наличием запоров ($p<0,05$).

В группе пациентов с СРК значимых взаимосвязей клинических симптомов с полом или возрастом получено не было.

При сравнительной оценке психологических особенностей и уровня качества жизни в группах пациентов с ЯК и СРК использовался Т-критерий Стьюдента для

несвязанных совокупностей. Так, были выявлены достоверные различия при оценке качества жизни согласно опроснику IBSQoL. В группе пациентов с СРК качество жизни было достоверно выше, чем в группе ЯК ($p < 0,05$).

При оценке качества жизни, уровня тревожности, депрессии и т.д. с применением опросников IBDQ, BDI, STAI, HADS достоверных различий между группами пациентов с ЯК и СРК выявлено не было (таблица 18).

Таблица 18 - Сравнительная оценка уровня качества жизни и психологического статуса у пациентов с ЯК и СРК

	Результат 2	Результат 1	p
IBDQ	154,148	138,827	0,057
BDI	11,704	13,200	0,495
STAI_реактивная тревожность	42,000	46,625	0,106
STAI_личностная тревожность	46,407	48,600	0,435
HADS_тревога	7,333	7,700	0,709
HADS_депрессия	4,852	5,225	0,689
PF	82,222	75,750	0,219
BP	59,889	59,025	0,902
VT	51,111	50,125	0,850
MH	70,105	72,000	0,895
RE	70,371	58,333	0,223
RP	70,370	56,875	0,172
GH	51,482	42,725	0,074
SF	68,056	59,688	0,234
<u>IBSQoL</u>	90,778	37,240	0

Результат 1 – данные психологического анализа у пациентов с ЯК

Результат 2 – данные психологического анализа у пациентов с СРК

В группах пациентов с ЯК и СРК производилось сравнение состава просветной микрофлоры методом посевов. Для статистического анализа также использовался Т-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей (таблица 19). Количество эшерихий в кале у пациентов с СРК оказалось достоверно выше, чем у пациентов с ЯК ($p < 0,05$). При оценке количества плесневых грибов их количество было, наоборот, достоверно снижено у пациентов с СРК по сравнению с ЯК ($p < 0,05$).

Таблица 19 - Сравнение состава просветной микрофлоры у пациентов с ЯК и СРК

	Результат 2	Результат 1	p
Бифидобактерии	5,050x10 ⁸	1,962x10 ¹¹	0,489
Лактобактерии	2,091x10 ⁵	2,702x10 ⁸	0,337
Эшерихии	2,837x10 ⁹	2,751x10 ⁸	<u>0,002</u>
Стафилококки	8,231x10 ⁸	1,212x10 ⁷	0,348
Энтерококки	2,946x10 ⁶	4,000x10 ⁵	0,737
Плесневые грибы	9,091	1,000x10 ⁵	<u>0</u>
Эшерехии метаболически неактивные	2,907x10 ⁸		
Клостридии	4,545x10 ⁵	2,242x10 ⁵	0,815
p.Citrobacter	9,182x10 ⁴	5,500x10 ³	0,688
p.Klebsiella	4,077x10 ⁸	2,440x10 ⁴	0,422
p.Enterobacter	5,495x10 ⁷	1,000x10 ⁴	0,769

Результат 1 – содержание бактерий в просвете кишки у пациентов с ЯК, КОЕ/г;

Результат 2 – содержание бактерий в просвете кишки у пациентов с СРК, КОЕ/г

Терапия СРК-подобных симптомов на фоне ремиссии ЯК

Терапия с помощью кишечного антибиотика рифаксимин

В группе пациентов с эндоскопической ремиссией ЯК и проявлениями СРК проводилась терапия кишечным антибиотиком рифаксимин. Так, при сравнении частоты стула до и после терапии использовался Т-критерий Стьюдента для связанных совокупностей. Было выявлено достоверное снижение частоты дефекаций после лечения ($p < 0,001$) (таблица 20).

Таблица 20 - Изменение частоты стула у пациентов с ЯК на фоне терапии рифаксимином

	Стул до терапии, n	Стул после терапии, n	p
Частота стула до vs. Частота стула после	5,108	2,528	<0,001

При оценке жалоб на наличие боли в животе использовался критерий хи-квадрат для таблиц сопряженности признаков 2x2. Где было необходимо, использовалась поправка Йетса и поправка Бонферрони. Было выявлено, что боли также достоверно уменьшились на фоне терапии ($p < 0,05$, $\chi^2 = 22,9$)

При оценке психологических особенностей больных с ЯК до и после терапии с помощью всех имеющихся опросников данных о каких-либо значимых изменениях психологического статуса у пациентов получено не было.

При оценке состава просветной микрофлоры в данной группе пациентов достоверных различий на фоне терапии рифаксимином также получено не было.

Терапия мультиштаммовыми пробиотиками

Также в данной группе пациентов производилось лечение с помощью мультиштаммового пробиотического комплекса (Nyscomed, Германия) в течение 30 дней. Данный комплекс содержит комбинацию 9 штаммов пробиотических микроорганизмов: *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*, *Streptococcus thermophilus*. Каждая капсула содержит не менее $5,0 \times 10^8$ КОЕ/г пробиотических микроорганизмов, способных индуцировать сильный иммунный ответ организма. Пациенты принимали препарат в стандартной дозировке (1 капсула в сутки).

Так, у пациентов, предъявлявших жалобы на запоры, на фоне терапии произошло достоверное увеличение числа дефекаций ($p < 0,05$, $\chi^2 = 8,4$).

Значительно снизился уровень дискомфорта в животе на фоне терапии ($p < 0,05$, $\chi^2 = 5,78$).

Также визуально уменьшилось количество слизи в кале ($p < 0,05$, $\chi^2 = 6,8$).

Со стороны остальных жалоб, предъявляемых пациентами с СРК, достоверных различий в состоянии на фоне терапии получено не было.

Оценка психологического статуса пациентов с СРК-подобной симптоматикой на фоне эндоскопической ремиссии ЯК на фоне терапии

Также на фоне терапии оценивался психологический статус пациентов. Осуществлялся сравнительный анализ результатов психологического тестирования до и после терапии с использованием Т-критерия Стьюдента для связанных совокупностей.

Так, при использовании опросника IBDQ уровень качества жизни до терапии составлял 156,6 балла, после терапии – 172,0 балла. Было выявлено статистически достоверное увеличение данного показателя на фоне терапии ($p<0,05$) (таблица 21).

Таблица 21 - Изменение качества жизни по опроснику IBDQ на фоне терапии пробиотиками у пациентов с эндоскопической ремиссии ЯК на фоне терапии

	Результат	р
IBDQ до	156,6	
IBDQ после	172,0	0,01

Согласно опроснику HADS, уровень тревоги до терапии составил 7,4 балла, после терапии – 6,3 балла. Было выявлено статистически достоверное уменьшение показателя тревоги на фоне терапии ($p<0,05$) (таблица 22).

Таблица 22 - Изменение степени тревожности по шкале HADS на фоне терапии пробиотиками у пациентов с эндоскопической ремиссии ЯК на фоне терапии

	Результат	р
HADS тревога, до	7,4	
HADS тревога, после	6,3	0,02

Производился комплексный анализ состояния пациента с помощью неспецифического опросника SF-36. При оценке уровня жизненной активности показатель до терапии составлял 49,0 баллов, что было достоверно ниже, чем после терапии (59,5 баллов, $p<0,05$) (таблица 23).

Таблица 23 - Изменение уровня жизненной активности по опроснику SF-36 на фоне терапии пробиотиками у пациентов с эндоскопической ремиссии ЯК на фоне терапии

	Результат	р
--	-----------	---

VT до	48,9	
VT после	59,5	0,01

При оценке по остальным параметрам опросника SF-36, а также при оценке по остальным шкалам значимых различий в показаниях до и после терапии получено не было.

Оценка состава микрофлоры на фоне терапии

При оценке состава микрофлоры до и после терапии производилась отдельная оценка состава просветной микрофлоры, пристеночной микрофлоры и микробиологического содержимого смывов со слизистой оболочки толстой кишки. Сравнительный анализ осуществлялся с использованием Т-критерия Стьюдента для связанных совокупностей. При анализе полученных результатов данных о статистически достоверном изменении количественного и качественного состава микрофлоры на фоне терапии получено не было.

Изменение уровня цитокинов на фоне терапии

Оценивался количественный и качественный состав цитокинов на фоне терапии. Сравнительный анализ осуществлялся с использованием Т-критерия Стьюдента для связанных совокупностей. При оценке уровня цитокинов на фоне терапии было выявлено значительное увеличение показателя IL-1 β ($p < 0,01$) (таблица 24).

Таблица 24 - Изменение уровня IL-1В на фоне терапии пробиотиками у пациентов с эндоскопической ремиссии ЯК на фоне терапии

	Результат	р
IL-1β до	2,25	
IL-1β после	5,75	0,003

При оценке показателей IFN-γ на фоне терапии также обращал на себя внимание рост данного показателя ($p < 0,05$) (таблица 25).

Таблица 25 - Изменение уровня IFN- γ на фоне терапии пробиотиками у пациентов с эндоскопической ремиссии ЯК

	Результат	р
IFN-gamma до	3,0	
IFN-gamma после	4,2	0,014

При оценке количества IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α на фоне терапии статистически значимой разницы выявлено не было.

При оценке количества антител на фоне терапии было выявлено достоверное уменьшение процентного содержания CD3+CD4 на фоне терапии ($p < 0,05$) (таблица 26).

Таблица 26 - Изменение процентного содержания CD3+CD4 на фоне терапии пробиотиками у пациентов с эндоскопической ремиссии ЯК на фоне терапии

	Результат	р
CD3+CD4 %, до	39,5	
CD 3+CD4 %, после	34,9	0,029

Также было выявлено снижение показателя процентного показателя CD3+CD16+CD56 на фоне терапии ($p < 0,05$) (таблица 27).

Таблица 27 - Изменение процентного содержания CD3+CD16+CD56 на фоне терапии пробиотиками у пациентов с эндоскопической ремиссии ЯК

	Результат	р
CD3+CD16+CD56 %, до	10,5	
CD3+CD16+CD56 %, после	2,3	0,047

Со стороны остальных цитокинов изменений выявлено не было.

Производилась оценка взаимосвязи уровня интерлейкинов с клинической симптоматикой. Использовался расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Оценка производилась как до, так и после терапии.

Так, была выявлена достоверная прямая взаимосвязь между жидкой консистенцией стула (согласно Бристольской шкале формы кала) и процентным содержанием IgG1 ($p < 0,05$, $r = 0,50908$).

Была выявлена прямая взаимосвязь между наличием чувства неполного опорожнения прямой кишки и абсолютными показателями содержания CD19 ($p < 0,05$, $r = 0,69579$) и CD45 ($p < 0,05$, $r = 0,48121$). При этом при оценке процентного содержания данных иммуноглобулинов была выявлена обратная взаимосвязь с наличием болей в животе (с CD19 % $r = -0,514$, $p < 0,05$; с CD45 $r = -0,4901$, $p < 0,05$).

Была выявлена прямая взаимосвязь между абсолютными показателями CD3+CD16+CD56 и необходимостью натуживания при дефекации ($p < 0,05$, $r = 0,618807$) (таблица 28).

При оценке взаимосвязи после терапии была выявлена лишь взаимосвязь между уровнем IL-10 и наличием чувства дискомфорта в животе ($r = 0,75$, $p < 0,05$).

Таблица 28 - Корреляция жалоб пациентов с СРК-подобной симптоматикой и эндоскопической ремиссии ЯК с уровнем цитокинов до терапии

	Диарея	Запоры	Боли	Дискомфорт	Улучшение самочувствия после дефекации	Начало связанное с изменением частоты стула	Начало связанное с изменением формы каловых масс	Форма стула по Бристольской шкале	Натуживание	Чувство неполного опорожнения прямой кишки	Вздутие живота
IgG1 %	0,206056	-0,431595	-0,131491	-0,068147	-0,035861	-0,251028	0,035861	0,509087	-0,077271	-0,154542	0,301698
CD45 %	0,103028	0,113578	-0,490102	-0,374806	0,131491	0,346658	-0,203213	-0,289230	-0,309084	-0,257570	-0,071833
CD45 абс	-0,062994	-0,131762	0,169842	0,149071	0,052705	-0,131762	-0,395285	0,087967	-0,283069	0,481218	-0,031497
CD19 %	0,128785	0,227155	-0,514009	-0,034073	0,227120	0,418380	0,322750	-0,096054	0,128785	0,231813	-0,014367
CD 19 абс	0,231933	0,000000	-0,239198	0,221591	0,275077	0,179398	0,059799	0,070476	-0,077311	0,695798	-0,186862
CD3 + CD8 %	0,489383	-0,431595	-0,059769	0,272587	-0,179306	-0,322750	0,059769	0,258279	-0,025757	-0,077271	0,129299
CD3+CD16 +CD56 абс	0,000000	0,284238	0,071796	-0,238760	0,059830	-0,155559	-0,131627	-0,396366	0,618807	-0,051567	0,186958

Также оценивалось наличие взаимосвязи между уровнем качества жизни, психического статуса и уровня цитокинов до и после терапии. Использовался расчет параметрического коэффициента корреляции (линейная связь).

До терапии была выявлена прямая взаимосвязь между социальным функционированием SF с уровнем IL-1 β и IL-10.

Уровень CD19+ (%) имел прямую взаимосвязь с показателем IBDQ и общим состоянием здоровья (GH в опроснике SF-36). При этом показатель физического функционирования (PF) имел значимую обратную линейную зависимость от показателя CD3+CD4 (в абсолютных и процентных показателях) (таблица 29).

Таблица 29 - Корреляционные взаимосвязи психического статуса с уровнем цитокинов до терапии

	IBD Q	BDI	STAI_ реактивна я тревожнос ть	STAI_ личност ная тревожн ость	HADS_ тревог а	HAD S_ депре ссия	PF	BP	VT	MH	RE	RP	GH	SF	IBSQ oL
IL-1 В до	0,35	-0,22	-0,36	-0,27	-0,14	-0,19	0,03	-0,24	0,26	0,40	0,24	0,32	0,36	0,63	0,12
IL-10 до	0,46	-0,27	-0,29	-0,14	-0,24	-0,30	0,03	-0,05	0,34	0,44	0,18	0,27	0,31	0,70	0,10
CD19 %	0,54	-0,39	-0,40	-0,43	-0,47	-0,39	0,44	0,00	0,47	0,51	-0,06	-0,08	0,55	0,33	0,07
CD3+C D4 %	- 0,21	0,47	0,41	0,17	0,14	0,46	-0,55	-0,02	-0,51	-0,17	0,01	-0,30	-0,03	0,07	-0,28
CD3+C D4 абс	- 0,18	0,34	0,23	0,18	0,13	0,30	-0,54	-0,28	-0,37	-0,08	0,22	0,04	0,00	0,18	-0,09

Также производилась комплексная оценка цитокинового профиля после терапии пробиотиком у пациентов с ремиссией ЯК и СРК-подобными симптомами.

Была выявлена значимая обратная линейная зависимость между показателями IBDQ с CD3-CD16+CD56 (в абсолютных и процентных показателях) и CD3+CD16+CD56 (также в абсолютных и процентных показателях). Те же показатели имели прямую линейную связь с уровнем тревоги (HADS). При этом те же показатели (кроме CD3-CD16+CD56%) имели прямую связь с результатом тестирования по BDI. Реактивная тревожность по опроснику STAI) имела прямую связь с CD3-CD16+CD56 и обратную – с CD3+HLA-DR (в процентных показателях). Личностная тревожность имеет прямую взаимосвязь с уровнем абсолютных показателей IgG1, CD45 и CD3+CD16+CD56, а также обратную связь с уровнем CD3 + CD8 (%).

Уровень депрессии (HADS) был напрямую связан с CD3-CD16+CD56 в абсолютных и процентных показателях, CD3+CD16+CD56 в процентах, а также имел обратную взаимосвязь с CD3+HLA-DR в процентах.

При анализе результатов, полученных с помощью опросника SF-36, определялась прямая взаимосвязь между показателем боли (BP) и уровнем CD45 %. Была выявлена значимая обратная линейная зависимость между показателями жизненной активности (VT) с CD3-CD16+CD56 (в абсолютных и процентных показателях) и CD3+CD16+CD56 (также в абсолютных и процентных показателях). Те же показатели (кроме CD3+CD16+CD56 в абсолютных показателях) имели обратную связь с уровнем ментального здоровья (MH). Показатели RE и RP демонстрировали значимую обратную линейную зависимость от абсолютных показателей CD3, CD45 и IgG1. Уровень GH имел прямую связь с уровнем IFN-γ и обратную – с показателями IL-8. Была выявлена значимая обратная линейная зависимость между уровнем CD3+CD16+CD56 в абсолютных показателях и SF. Результаты, полученные с помощью опросника IBSQoL, имели прямую зависимость от уровня IL-8 и обратную – от CD19 в абсолютных показателях (таблица 30).

Таблица 30 - Корреляционные взаимосвязи психического статуса с уровнем цитокинов после терапии

	IBDQ	BDI	STAI_ реактив ная тревожн ость	STAI_ личнос тная тревож ность	HADS_ тревога	HADS – депрес сия	PF	BP	VT	MH	RE	RP	GH	SF	IBS QoL
IL-8 до	0,09	-0,24	0,00	-0,47	-0,18	-0,16	-0,49	-0,23	-0,10	-0,11	0,56	0,56	- 0,90	0,32	0,91
IL-10 до	0,20	-0,03	0,04	-0,33	-0,34	-0,17	0,59	0,65	0,11	-0,13	0,36	-0,10	- 0,20	-0,15	-0,08
IFN-gamma до	-0,05	-0,01	-0,45	0,33	0,08	-0,15	-0,06	-0,11	0,22	0,41	-0,73	-0,68	0,92	-0,11	-0,52
IgG1 абс	-0,71	0,76	0,37	0,89	0,71	0,60	0,50	-0,29	-0,53	-0,44	-0,93	-0,88	0,79	-0,84	-0,80
CD45 %	0,69	-0,44	-0,23	-0,61	-0,71	-0,48	0,50	0,98	0,60	0,33	0,64	0,24	- 0,10	0,32	-0,17
CD45 абс	-0,71	0,76	0,37	0,89	0,71	0,60	0,51	-0,28	-0,52	-0,44	-0,92	-0,88	0,79	-0,84	-0,80
CD 3 абс	-0,60	0,57	0,09	0,78	0,59	0,39	0,25	-0,37	-0,37	-0,21	-0,98	-0,91	0,87	-0,67	-0,67
CD 19 абс	-0,04	0,23	0,08	0,44	0,18	0,21	0,49	0,25	0,10	0,09	-0,44	-0,39	0,80	-0,25	-0,88
CD3 + CD8 %	0,77	-0,73	-0,49	-0,93	-0,86	-0,74	-0,11	0,65	0,65	0,48	0,82	0,49	- 0,53	0,64	0,51
CD3- CD16+CD5 6 %	-0,90	0,87	0,90	0,71	0,88	0,92	0,23	-0,62	-0,98	-0,97	-0,33	-0,14	- 0,26	-0,75	-0,04
CD3- CD16+CD5 6 абс	-0,98	0,94	0,83	0,86	0,96	0,93	0,24	-0,69	-1,00	-0,93	-0,57	-0,37	- 0,01	-0,85	-0,19
CD3+CD16 +CD56 %	-0,97	0,93	0,85	0,83	0,95	0,94	0,24	-0,68	-1,00	-0,94	-0,52	-0,32	- 0,06	-0,84	-0,16

Продолжение таблицы 30

CD3+CD16 +CD56 абс	-0,99	0,93	0,67	0,94	0,97	0,86	0,23	-0,71	-0,92	-0,80	-0,80	-0,60	0,28	-0,89	-0,35
CD3+HLA- DR %	0,66	-0,73	-0,88	-0,70	-0,78	-0,89	-0,24	0,45	0,75	0,74	0,22	-0,11	0,10	0,51	0,26

Заключение

Данная работа поднимает достаточно широко распространенную проблему, с которой сталкиваются все доктора, работающие с пациентами с ВЗК. Практическую значимость в этом случае имеет вопрос гипердиагностики, и, как следствие, госпитализации, что было наглядно продемонстрировано на примере ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих». Из 600 госпитализированных в течение 2 лет пациентов с направительным диагнозом ЯК у 53 (8,83%) была выявлена эндоскопическая ремиссия заболевания. Однако жалобы, предъявляемые при госпитализации, могли соответствовать клинической картине среднетяжелой или тяжелой атаки ЯК, что и послужило показанием для госпитализации в стационар. Подобная ситуация заставляет усомниться в том, что имеющаяся клиническая картина спровоцирована основным заболеванием, и заставляет рассмотреть вариант СРК как возможной сопутствующей патологии, которая вполне может демонстрировать подобную клинику. Таким образом, вопрос выявления причины подобного состояния встает достаточно серьезно.

При анализе, проведенном в рамках выполненной работы у 108 пациентов с эндоскопической ремиссией ЯК, было выявлено, что различные жалобы, которые могли бы соответствовать СРК, предъявляли все пациенты. Преимущественными симптомами, определявшимися в данной группе пациентов, были жалобы на боли в животе (74 пациента, 68,52%), чувство неполного опорожнения прямой кишки (3 пациента, 2,78%), вздутие живота (55, 50,93%). Следует отметить, что у 7 пациентов (6,48%) отмечались жалобы на запоры. Данная ситуация является не совсем типичной у пациентов с ЯК, однако объяснение данного феномена было получено в работе Н.С. Малаховой, объяснившей причину возникновения запоров как следствие персистирующего гистологического воспаления, нарушающего регуляцию моторной активности органа, сужение просвета кишки за счет утолщения слизистой

оболочки, а также водно-электролитные нарушения в организме, сопровождающиеся общим нарушением работы ЖКТ [188].

При этом наличие взаимосвязи между запорами и возрастом, а также женским полом позволяет провести аналогии с пациентами с СРК, которые также демонстрируют преимущественный гендерный перевес в сторону женского пола и более выраженную клиническую симптоматику у пациентов пожилого возраста.

При оценке уровня качества жизни у пациентов с ремиссией ЯК согласно опроснику, определяющему КЖ именно у пациентов с ВЗК (IBDQ), были определены удовлетворительные показатели ($13,2 \pm 9,4$, легкая депрессия), чего и следовало ожидать при отсутствии выраженного воспаления. Однако, при оценке КЖ той же группы пациентов по опроснику IBSQoL, показатель КЖ оказался низким, составив всего $37,2 \pm 13,9$ баллов. Подобный результат оказался значительно ниже, чем в группе сравнения у пациентов с СРК ($90,8 \pm 10,2$ баллов), что свидетельствует о значительной роли именно функционального компонента в низком уровне качества жизни при отсутствии данных о наличии эндоскопической активности.

При сравнении уровня тревоги и депрессии у пациентов двух групп с применением опросников IBDQ, BDI, STAI, HADS достоверных различий между группами пациентов с ЯК и СРК выявлено не было. При этом у пациентов с ЯК реактивная тревожность отмечалась в пределах 22-66 баллов, среднее значение составило $46,6 \pm 12,2$ баллов, что соответствует высокому уровню реактивной тревожности. С учетом того, что уровень реактивной тревожности определяет типичное состояние напряжённости психики, выражающееся в реакции на конкретную угрозу, под данной угрозой вполне возможно предположить наличие непосредственно ЯК, даже безотносительно его активности на момент осмотра. При оценке личностной тревожности разброс отмечался в пределах 28-70 баллов, средний показатель составил $48,6 \pm 10,6$ баллов, что также соответствует высокому уровню личностной тревожности.

Личностная тревожность представляет собой эмоциональную реакцию ожидания опасности от возможных последствий событий, предчувствие возможной

неудачи, воображаемая угроза. Таким образом, факт наличия неактивного ЯК все равно расценивается пациентом как весьма вероятный провоцирующий фактор для развития рецидива, что значительно влияет на качество его жизни. У пациентов с СРК показатель реактивной тревожности составил $42,0 \pm 9,9$ балла (разброс значений 20-59 баллов). Личностная тревожность составила $46,4 \pm 12,1$ (разброс 29-76 баллов). Данные показатели продемонстрировали достаточно выраженный уровень тревожных состояний, что указывает на общность патологического состояния в обеих вышеуказанных группах.

Тревожные расстройства также имели субклиническую форму и согласно шкале HADS ($7,7 \pm 3,8$) у пациентов с ЯК. При этом депрессивных расстройств ни у пациентов с ЯК, ни при СРК не наблюдалось.

Таким образом, наличие признаков выраженной тревожности у пациентов в обеих группах является показанием для направления на консультацию к неврологу или психотерапевту, так как выявленные изменения при отсутствии адекватного лечения в некоторых случаях могут приводить к проявлению и усугублению имеющейся психиатрической симптоматики.

При сравнении КЖ у пациентов с ЯК и СРК с использованием опросника SF-36 достоверной разницы получено не было, что также может свидетельствовать об общности механизмов, отвечающих за состояние физического, и, в особенности, ментального здоровья в обеих исследуемых группах.

Также было сделано интересное наблюдение: при оценке КЖ согласно опроснику IBSQoL, исходно разработанному для пациентов с СРК, средний показатель КЖ у данной группы пациентов был беспрецедентно высоким и составил порядка 90%, тогда как у пациентов с ЯК и проявлениями СРК этот же показатель был значительно снижен и составил около 37%. Такой разброс показателей можно было бы списать на значительные различия в двух группах, однако в связи с тем, что оценка КЖ с помощью других опросников не показала таких статистически значимых отклонений, это можно списать на неспецифичность и неадаптированность опросника IBSQoL для пациентов с органическими заболеваниями кишечника.

В рамках проведенного исследования осуществлялся всесторонний анализ микрофлоры толстой кишки, причем производилось сравнение флоры не только в рамках двух исследуемых групп, но также и с точки зрения различной ее локализации в просвете кишки (пристеночная флора, просветная флора, смыв с колонобиоптатов). При этом с точки зрения видового и количественного состава в обеих группах достоверных различий получено не было, за исключением повышения количества эшерихий у пациентов с СРК и плесневых грибов у пациентов с ЯК. Эти изменения можно легко объяснить, если основной причиной кандидоза считать или наличие хронического воспаления слизистой толстой кишки, или наличие иммуносупрессии как следствия проводимой терапии, а причиной повышения уровня эшерихий – более часто встречающаяся склонность к запорам у пациентов с СРК. При этом наибольший интерес в процессе исследования представляла методика определения состава микрофлоры. При сравнении количественного и качественного состава просветной флоры и флоры слизистой оболочки толстой кишки количество бактероидов, анаэробных кокков и прочих аспорогенных анаэробов оказалось достоверно выше в просвете кишки, чем на ее слизистой. При сравнении той же просветной микрофлоры со смывами со слизистой оболочки толстой кишки также определяется повышение количества бактероидов, анаэробных кокков и прочих аспорогенных анаэробов, а также типичных эшерихий в просвете кишки по сравнению с промывными водами. При сравнении количественного и качественного состава пристеночной флоры и смывов со слизистой оболочки толстой кишки достоверных различий получено не было. Таким образом, в связи с тем, что именно пристеночная микрофлора является важнейшей структурой, ограничивающей внутреннюю среду организма от внешней, именно она представляет наибольший интерес с позиции бактериологии, так как именно в пристеночном пространстве возникает полезное или вредное для человека взаимодействие с бактериями – симбиоз. На сегодняшний день известно, что микрофлора слизистой оболочки кишечника существенно отличается от микрофлоры просвета кишечника (202). В связи с этим напрашивается вывод о том, что оценка состава просветной флоры не является показательной, а более

целесообразным является изучение именно пристеночной флоры, в том числе и в рутинной практике.

Основной задачей работы была попытка подбора терапии СРК-подобных проявлений у пациентов с ремиссией ЯК. Использовались препараты двух групп: невсасывающийся кишечный антибиотик рифаксимин и мультиштаммовый пробиотик.

Так, на фоне терапии рифаксимином у пациентов достоверно сократилась частота дефекаций и снизилась интенсивность болевого синдрома. При этом на остальные клинические проявления влияния подобная терапия не оказала. Напротив, на фоне терапии мультиштаммовым пробиотиком частота стула достоверно увеличилась в группе пациентов, предъявляющих жалобы на запоры. Также на фоне терапии пробиотиком снизилась интенсивность жалоб на чувство дискомфорта в животе, объем слизи, выделяемой с каловыми массами. Таким образом, можно предположить, что пациентам, основным клиническим проявлениям СРК-подобных симптомов у которых является запор, будет показана терапия мультиштаммовыми пробиотиками. Напротив, при наличии диарейного синдрома целесообразно назначение рифаксимины. При этом, наличие болей в животе или ощущение дискомфорта вполне могут быть купированы применением как одного, так и другого медикамента. Возможно рассмотреть и комбинацию данных медикаментов у отдельных групп пациентов.

Также производился анализ состава просветной микрофлоры, при котором было выявлено отсутствие достоверных различий в количественном и качественном составе флоры до и после терапии. Однако достоверно известно, что рифаксимин, как и любой антибактериальный препарат, оказывает влияние на состав кишечной микрофлоры [190]. Таким образом, полученные в рамках данной работы результаты анализа просветной флоры нельзя считать показательными и объективными. В рутинной клинической практике лучше отдавать предпочтение анализу пристеночной микрофлоры или, в случае наличия технических возможностей, изучению генома кишечного микробиома.

Более детальному анализу были подвергнуты пациенты, получающие терапию мультиштаммовыми пробиотиками. Так, оценка психологического статуса и уровня качества жизни на фоне проводимой терапии также выявила определенные изменения. При использовании опросника IBDQ уровень качества жизни до терапии составлял 156,6 балла, после терапии – 172,0 балла, что является достоверно более высоким показателем. Также уровень тревоги (шкала HADS) до терапии составил 7,4 балла, после терапии – 6,3 балла. Таким образом, в случае наличия психологических изменений, обусловленных функциональным компонентом, у пациентов целесообразно проводить терапию мультиштаммовыми пробиотиками, что позволит повысить качество жизни и снизит тревожность пациента. При этом наличие, например, депрессивного расстройства невозможно будет скорректировать с помощью испробованных в исследовании терапевтических методик, в подобной ситуации будет целесообразно обращение к психоневрологу или психиатру.

При этом с точки зрения клинической симптоматики в исследованных группах пациентов определялись некоторые различия. В частности, в группе пациентов с СРК частота встречаемости запоров была достоверно выше, чем у пациентов с ЯК ($p < 0,01$). При этом, наличие запоров коррелировало с женским полом и возрастом только у пациентов с ЯК ($p < 0,05$, $r = 0.249$), в группе СРК такой связи не наблюдалось. В связи с этим можно предположить, что в старшей возрастной группе пациентов женского пола с ЯК с большей вероятностью будет встречаться такой нетипичный симптом, как запор. Исходя из этого необходимо также пересматривать и подходы к терапии, и не откладывать назначение мультиштаммовых пробиотиков для предотвращения данного состояния.

Обращает на себя внимание провоспалительный цитокин IL-1 β , который одним из первых включается в ответную защитную реакцию организма. стимулирует и регулирует воспалительные иммунные процессы. Уровень данного цитокина оставался в пределах референтных значений как до, так и после терапии, однако после лечения пробиотиками отмечалось его достоверное повышение ($p < 0,01$). Можно предположить, что комплекс пробиотиков, содержащий чужеродные для макроорганизма штаммы бактерий, является внешним

стимулирующим фактором, запускающим каскад воспалительных иммунологических реакций. Видимо, в противовес такой реакции иммунной системы в организме повышается уровень IFN- γ ($p < 0,05$) (опять же, в рамках референтных значений), отвечающего за активацию Т-хелперного ответа I типа, индукцию экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости типа II на антигенпрезентирующих клетках. Таким образом, развивающаяся иммунная реакция была нивелирована образовавшимся противовоспалительным цитокином IFN- γ ($p < 0,05$), что и позволило избежать развития воспалительного процесса в кишке.

На фоне терапии пробиотиками снижался уровень Т-хелперов с фенотипом CD3+CD4+, что может также свидетельствовать о снижении интенсивности иммунного ответа организма. Об этом же может свидетельствовать и снижение уровня NKT-клеток типа CD3+CD16+CD56+, которые способны лизировать клетки-мишени, инфицированные вирусами и внутриклеточными возбудителями без специфического распознавания, необходимого для Т-киллеров. В связи с этим становится ясно, что на фоне терапии пробиотиками в значительно большей степени активизируются звенья противовоспалительного иммунитета. Напрашивается вывод о том, что пробиотики активизируют противовоспалительную защиту слизистой оболочки толстой кишки. Но факт наличия доказанной эндоскопической ремиссии у этих пациентов противоречит этой гипотезе. Возможно, причиной исходного состояния могла бы быть гистологическая активность процесса на фоне эндоскопической ремиссии, однако в последнее время появились данные об отсутствии взаимосвязи между гистологически активным воспалением в кишке и наличием СРК-подобных симптомов [191].

В рамках проводимой работы осуществлялась попытка выявить взаимосвязи между уровнем иммуноглобулинов и клиническими симптомами. Например, уровень IgG имел прямую взаимосвязь с наличием диарейного синдрома ($p < 0,05$, $r = 0,509$). В связи с тем, что IgG повышает сопротивляемость организма к разного рода патогенным микроорганизмам путем образования стойких связей «антиген-антитело», корреляция его уровня с наличием жидкого стула может

свидетельствовать о наличии у таких пациентов, провоцирующих иммунный ответ патогенов, скорее всего, локализованных в толстой кишке.

Была выявлена взаимосвязь между чувством неполного опорожнения прямой кишки и уровнем CD19 ($p < 0,05$, $r = 0,69579$) и CD45 ($p < 0,05$, $r = 0,48121$).

Известно, что белок CD19 образует комплексы с антигенными рецепторами В-лимфоцитов и понижает порог чувствительности этих рецепторов [192]. CD45 подавляет JAK-киназы, и выступает в качестве негативного регулятора передачи сигнала от рецепторов цитокинов [193]. Возможно, оба этих белка снижают чувствительность рецепторов к раздражителям иммунитета и, как следствие, снижают активность иммунного ответа. При этом в процесс, видимо, вовлекается одно из звеньев патологического механизма, отвечающего за развитие неполноценной дефекации. Возможно, этим звеном является висцеральная гиперчувствительность, однако в рамках данной работы ее оценка не производилась.

При исследовании цитокинового профиля после терапии пробиотиками уровень NKT-клеток типа CD3+CD16+CD56+ и CD3-CD16+CD56+ имел обратную взаимосвязь с уровнем качества жизни согласно опроснику IBDQ, при этом была выявлена прямая взаимосвязь с уровнем тревоги (шкала HADS) и реактивной и личностной тревожности (опросник STAI), а также жизненной активности (VT) согласно опроснику SF-36. По всей вероятности, уровень NKT-клеток можно использовать для оценки уровня качества жизни и тревожности в качестве некоего лабораторного маркера в клинической практике.

CD3+HLA-DR+ - клетки, представляющие собой зрелые активированные Т-лимфоциты человека. Этот показатель имел обратную взаимосвязь с реактивной тревожностью по опроснику STAI и уровнем депрессии (HADS). Таким образом, этот показатель наряду с NKT-клетками можно использовать для лабораторной оценки психологического статуса у пациентов.

Косвенным образом подобный результат был продемонстрирован в работе Liu J.J. с соавт. [194], в которой оценивался уровень периферических цитокинов до и после терапии антидепрессантами у пациентов с различными психиатрическими заболеваниями. В приведенном исследовании у пациентов, которые имели

наилучший клинический ответ на фоне терапии антидепрессантами, исходный уровень IL-8 был значительно ниже, чем у пациентов, не ответивших на терапию (доверительный интервал = 95% $P = 0,0003$). Лечение антидепрессантами также значительно снизило уровень TNF- α (доверительный интервал = 95%, $P = 0,0006$) только у пациентов, ответивших на терапию, и пациенты, ответившие на лечение, показали значительно более низкие уровни TNF- α по сравнению с не ответившими ($P = 0,046$). Эти данные свидетельствуют о том, что изменение уровня периферических цитокинов может быть использовано в качестве новых прогностических маркеров в том числе и для фармакологического лечения заболеваний, с сопутствующим психиатрическим компонентом.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что у пациентов с эндоскопической ремиссией ЯК и проявлениями СРК-подобных симптомов имеются определенные изменения психоэмоционального статуса, которые могут обуславливать тяжесть состояния и снижение уровня качества жизни. Также при анализе клинических симптомов и их корреляции с проводимой терапией были выявлены определенные закономерности, которые позволяют на основании клинической картины предположить, какая группа препаратов будет работать с большей эффективностью.

При изучении цитокинового профиля были определены определенные изменения иммуннограммы, позволяющие на основании анализов определить некоторые изменения уровня тревожности и качества жизни. Таким образом, еще на раннем этапе возможно определить риск развития психической патологии и заранее выставить показания для консультации психоневролога или психиатра.

Выводы

1. У пациентов с эндоскопической ремиссией язвенного колита различные клинические проявления встречаются в 35,9% случаев; при этом у 6,5% пациентов выявлена склонность к запорам, у 39,8% отмечается диарейный синдром, у 68,5% пациентов - боли в животе, 2,8% пациентов предъявляют жалобы на чувство неполного опорожнения прямой кишки, 50,9% - на вздутие живота. Вышеуказанные симптомы расцениваются как проявления симптомов, подобных синдрому раздраженного кишечника.
2. Уровень качества жизни (по опроснику IBSQoL=37,2+/-13,9 баллов) и тревоги (по опроснику STAI личностная тревожность составила 46,4+/-12,1 баллов, реактивная - 46,6+/-12,2 баллов) у пациентов с эндоскопической ремиссией язвенного колита коррелирует с наличием симптомов, подобных синдрому раздраженного кишечника, что определяет показания к дальнейшей терапии на основании предъявляемых жалоб.
3. Отмечается повышение уровня IgG на фоне диарейного синдрома у пациентов с эндоскопической ремиссией язвенного колита и проявлениями синдрома раздраженного кишечника ($p<0,05$), а также увеличение количества NKT-клеток типа CD3+CD16+CD56+, CD3-CD16+CD56+ и CD3+HLA-DR+ что коррелирует с уровнем качества жизни согласно опроснику IBDQ, с уровнем тревоги по шкале HADS, а также реактивной и личностной тревожности по опроснику STAI. Данные цитокины могут использоваться в качестве маркеров качества жизни у данной группы пациентов.
4. В случае наличия клинических проявлений в виде диареи и болей в животе у пациентов с эндоскопической ремиссией язвенного колита целесообразно назначение невсасывающегося кишечного антибиотика рифаксими́на: частота дефекаций уменьшается с 5,1 до 2,5 раз в сутки ($p<0,001$), боли также достоверно сокращаются на фоне терапии ($p<0,05$). При наличии запоров на

фоне ремиссии ЯК показано назначение мультиштаммовых пробиотиков: достоверно увеличивается число дефекаций ($p < 0,05$, $\chi^2 = 8,4$), а также значительно снижается уровень дискомфорта в животе ($p < 0,05$, $\chi^2 = 5,78$) и визуальную примесь слизи в кале ($p < 0,05$, $\chi^2 = 6,8$) на фоне терапии.

Практические рекомендации

1. При наличии клинических жалоб у пациентов с установленным ранее диагнозом язвенного колита необходимо проводить дифференциальную диагностику между обострением ЯК и СРК-подобными симптомами до начала терапии
2. Основные жалобы пациента с констатированной эндоскопической ремиссией язвенного колита на диарею и боли в животе требуют назначения невсасывающегося кишечного антибиотика рифаксимины, в случае жалоб на запоры и наличие визуальной примеси слизи в кале целесообразнее назначать мультиштаммовые пробиотики.
3. Оценка психологического статуса пациента при наличии эндоскопической ремиссии язвенного колита и СРК-подобными симптомами до и после терапии позволяет избежать необоснованных назначений лекарственных препаратов, при этом выявит необходимость в оказании своевременной квалифицированной психологической помощи с целью оптимизации результатов лечения.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. / В.Т.Ивашкин, Ю.А.Шелыгин, Д.И.Абдулганиева и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. - №1. – С.48-65.
2. Talley N.J. 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. - С.2-25.
3. Molinié F. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). /F.Molinié, C.Gower-Rousseau, T.Yzet et al. // Gut. – 2004. - 53. – С.843-848.
4. Lakatos P.L. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? / P.L.Lakatos // World J Gastroenterol. - 2006. – 12. – С.6102–6108.
5. 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. С.106–111.
6. Yang S.K. 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. – 2000. – 15. – С.1037–1042.
7. Lakatos L. 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. – С.404–409.
8. Burisch J. Inflammatory bowel disease epidemiology. / J.Burisch, P.Munkholm. // Curr Opin Gastroenterol. – 2013. – 29. – С.357–362.

9. Niriella M.A. Prevalence of inflammatory bowel disease in two districts of Sri Lanka: a hospital based survey. / M.A.Niriella, A.P.De Silva et al. // BMC Gastroenterol. – 2010. – 10. – C.32.
10. Asakura K. Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan. / K.Asakura, Y.Nishiwaki, N.Inoue et al.// J Gastroenterol. – 2009. - 44. – C.659–665.
11. Herrinton L.J. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a Northern California managed care organization, 1996-2002. / L.J.Herrinton, L.Liu, J.D.Lewis et al. // Am J Gastroenterol. – 2008. - 103(8). – C.1998-2006.
12. Cosnes J. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. / J.Cosnes, C.Gower-Rousseau, P.Seksik et al. // A.Gastroenterology. – 2011. – 140. – C.1785–1794.
13. Shivananda S. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD) / S.Shivananda, J.Lennard-Jones, R.Logan et al. // Gut. – 1996. – 39. – C.690–697.
14. Sonnenberg A. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. / A.Sonnenberg, D.J.McCarty, S.J.Jacobsen et al. // Gastroenterology. – 1991. – 100. – C.143–149.
15. Никулина И.В. Оценка клинико-эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области. / И.В.Никулина, А.Р.Златкина, Е.А.Белоусова и др. // II Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – М. – 1997. – 2. – С. 67-71.
16. Khalif I. L. Inflammatory bowel disease treatment in Eastern Europe. / I.L.Khalif, M.V.Shapina. // Current Opinion in Gastroenterology. – 2017. - 33(4) – C.230–233.
17. Prideaux L. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. / L.Prideaux, M.A.Kamm, P.P.De Cruz et al. // J Gastroenterol Hepatol. – 2012. – 27. – C.1266–1280.
18. Barreiro-de Acosta M. Ulcerative colitis in northern Portugal and Galicia in Spain. / M.Barreiro-de Acosta, F.Magro, D.Carpio et al. // Inflamm Bowel Dis. – 2010. – 16. – C.1227–1238.
19. Betteridge J.D. Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.S. military health care population. / J.D.Betteridge,

- S.P.Armbruster, C.Maydonovitch et al. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2013. – 19. – C.1421–1427.
- 20.Loftus E.V.Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. / E.V.Loftus Jr. // *Gastroenterology.* – 2004. - 126(6). – C.1504-1517.
- 21.Masuda H. Distinct relationship between HLA-DR genes and intractability of ulcerative colitis. / H.Masuda, Y.Nakamura, T.Tanaka et al. // *Am J Gastroenterol.* – 1994. - 89(11). – C.1957-1962.
- 22.Lesage S. Genetic analyses of chromosome 12 loci in Crohn's disease. / S.Lesage, H.Zouali, J.F.Colombel et al. // *Gut.* – 2000. - 47(6). – C.787-791.
- 23.Bengtson M.B. Concordance for IBD among twins compared to ordinary siblings—a Norwegian populationbased study. / M.B.Bengtson, G.Aamodt, M.H.Vatn et al. // *J Crohns Colitis.* – 2010. - 4(3). – C.312-318.
- 24.Hou J.K. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. / J.K.Hou, B.Abraham, H.El-Serag. // *Am J Gastroenterol.* – 2011. - 106(4)/ - C.563-573.
- 25.Jess T. Enteric Salmonella or Campylobacter infections and the risk of inflammatory bowel disease. / T.Jess, J.Simonsen, N.M.Nielsen et al. // *Gut.* – 2011. - 60(3). C.318-324.
- 26.Dignass A. 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. // *Journal of Crohn's and Colitis/* - 2012. - 6(10). – C. 991-1030.
- 27.Silverberg M.S. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology / M.S.Silverberg, J.Satsangi, T.Ahmad et al. // *Can J Gastroenterol.* – 2005. - 19. - C. 5–36.
- 28.Fluxá D. Clinical, endoscopic and histological correlation and measures of association in ulcerative colitis. / D.Fluxá, D.Simian, L.Flores et al. // *J Dig Dis.* - 2017. - 18(11). – C.634-641.

29. Румянцев В.Г. Медикаментозное лечение язвенного колита. [Электронный ресурс] / В.Г.Румянцев. // Справочник РЛС. – 2009. – Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/articles_431.htm
30. Mouzas I.A. Assessing quality of life in medical trials on patients with inflammatory bowel disease. / I.A. Mouzas, A.G.Pallis. // *Ann Gastroenterol.* - 2000. - 13. – С.261–263.
31. Бодрягина Е. С. Сравнительный анализ качества жизни и психологических особенностей пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. / Е.С.Бодрягина, Д.И. Абдулганиева, К.К. Яхин и др. // *Терапевтическая гастроэнтерология.* – 2013. – 10. - С. 13-19.
32. Ross S.C. Psychosocial functioning and health-related quality of life in paediatric inflammatory bowel disease. / S.C.Ross, J.Strachan, R.K.Russell et al. // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2011. – 53. С.480–488.
33. Pallis A.G. Quality of health care in inflammatory bowel disease and its assessment. / A.G.Pallis, I.A.Mouzas. // *Ann Gastroenterol.* – 2002. – 15. – С.143–147.
34. Graff L.A. The relationship of inflammatory bowel disease type and activity to psychological functioning and quality of life. / L.A.Graff, J.R.Walker, L.Lix, et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – 4. С.1491–1501.
35. Jaghult S. Identifying predictors of low health-related quality of life among patients with inflammatory bowel disease: comparison between Crohn's disease and ulcerative colitis with disease duration. / S.Jaghult, F.Saboonchi, U.B.Johansson et al. // *J Clin Nurs.* – 2011. – 20. - С.1578–1587.
36. Haapamaki J. Impact of demographic factors, medication and symptoms on disease-specific quality of life in inflammatory bowel disease. / J.Хаарамакки, U.Turunen, R.P.Roine et al. // *Qual Life Res.* - 2009. – 18. – С.961–969.
37. Hoivik M.L. Health-related quality of life in patients with ulcerative colitis after a 10-year disease course: results from the IBSEN study. / M.L.Hoivik, B.Moum, I.C.Solberg et al. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2012. – 18. – С.1540–1549.
38. Bernklev T. Course of disease, drug treatment and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease 5 years after initial diagnosis. / T.Bernklev, J.Jahnsen, T.Schulz et al. // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2005 – 17. С.1037–1045.

- 39.Romberg-Camps M.J.L. Fatigue and health-related quality of life in inflammatory bowel disease: results from a population-based study in the Netherlands: the IBD South Limburg Cohort. / M.J.L.Romberg-Camps, Y.Bol, P.C.Dagnelie et al. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2010 – 16. – C.2137–2147.
- 40.Vogelaar L. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. / L.Vogelaar, A.V.Spijker, C.J. van der Woude. // *Clin Exp Gastroenterol.* – 2009. – 2. – C.101–109.
- 41.Zhou Y. Assessing health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease in Zhejiang, China. // Y.Zhou, W.Ren, E.J.Irvine et al. // *J Clin Nurs.* – 2010. – 19. – C.79–88.
- 42.Mnif L. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Tunisian study. / L.Mnif, A.Mzid, A.Amouri et al. // *Tunis Med.* – 2010. – 88. – C.933–936.
- 43.Faust A.H. Psychosocial factors contributing to inflammatory bowel disease activity and health-related quality of life. / A.H.Faust, L.F.Halpern, S.Danoff-Burg et al. // *Gastroenterol Hepatol (N Y).* - 2012. - 8(3). – C.173-181.
- 44.Karwowski C.A. Strategies to improve quality of life in adolescents with inflammatory bowel disease. / C.A.Karwowski, D.Keljo, E.Szigethy et al. // *Inflamm Bowel Dis.* - 2009. - 15(11). – C.1755-1764.
- 45.Ben Thabet J. Emotional disorders and inflammatory bowel disease. / J.Ben Thabet, N.Charfi, L.Mnif et al. // *Tunis Med.* - 2012. - 90(7). – C.557-563.
- 46.Costal A.L. Stress coping strategies and depressive symptoms among ulcerative colitis patients. / A.L.Costal, E.C.Chaves. // *Rev Esc Enferm USP.* – 2006. - 40(4). – C.507-514.
- 47.Moser G. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease. / G.Moser. // *Gastroenterol Hepatol.* – 2009. - 32(2). – C.9–12.
- 48.Hyphantis T.N. Psychological distress, somatization, and defense mechanisms associated with quality of life in inflammatory bowel disease patients. /T.N.Hyphantis, B.Tomenson, M.Bai et al. // *Dig Dis Sci.* – 2010. – 55. – C.724–732.

- 49.Gray W.N. Disease activity, behavioral dysfunction, and health-related quality of life in adolescents with inflammatory bowel disease. / W.N.Gray, L.A.Denson, R.N.Baldassano et al. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2011. – 17. – С.1581–1586.
- 50.Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шелыгин, Е. К. Баранская и др // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* - 2014. – 24(2). - С.92-101
- 51.Bixquert Jiménez M. Treatment of irritable bowel syndrome with probiotics. An etiopathogenic approach at last? / Bixquert Jiménez M. // *Rev Esp Enferm Dig* - 2009. – 101. – С.553-564.
- 52.Образцов В.П. Болезни желудка, кишок и брюшины. / В.П. Образцов //Киев; 1924. – С. 64-69.
- 53.Циммерман Я.С. Синдром раздраженной кишки: современное состояние проблемы и перспективы. / Я.С. Циммерман // *Клиническая медицина.* – 2007. - 10. - С.14—21.
- 54.Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника. / Е.К.Баранская // *Consilium Medicum.* – 2000. - 2 (7). - С.287-292.
- 55.Порфенов А.И. Синдром раздраженного кишечника: алгоритм диагностики и стандарт лечения. /А.И. Порфенов, И.Н.Ручкина // *Consilium Medicum.* – 2003. - 6. – С. 330—336.
- 56.Hammer J. Diagnostic yield of alarm features in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. / J.Hammer, G.D. Eslick, S.C.Howell et al. // *Gut.* – 2004. – 53. – С. 666-672
- 57.Maratka Z. Abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders - epidemiology and possible mechanisms. / Z.Maratka // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2008. – 27. С. 713-714.
- 58.Agrawal A. Review article: abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders-epidemiology and exploration of possible mechanisms. / A.Agrawal, P.J.Whorwell. // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2008. - 27. С.2-10.
- 59.Lacy B.E. Bowel Disorders. / B.E.Lacy, F.Mearin, L.Chang et al. // *Gastroenterology.* - 2016. – 150. – С.1393–1407.

60. Longstreth G.F. Functional bowel disorders. / G.F.Longstreth, W.G.Thompson, W.D.Chey et al. // *Gastroenterology*. – 2006. – 130. – C.1480-1491.
61. Rajilic-Stojanovic M. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. / M.Rajilic-Stojanovic, E.Biagi, H.G.Heilig et al. // *Gastroenterology*. - 2011. – 141. – C.1792-1801.
62. Camilleri M. Scintigraphic biomarkers for colonic dysmotility. / M.Camilleri. // *Clin Pharmacol Ther*. – 2010. – 87. – C.748–753.
63. El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. / M.El-Salhy. // *World J Gastroenterol*. – 2012. – 18. – C.5151–5163.
64. Langhorst J. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. / J.Langhorst, S.Elsenbruch, J.Koelzer et al. // *Am J Gastroenterol*. – 2008. – 103. – C.162–169.
65. Sidhu R. Faecal lactoferrin - a novel test to differentiate between the irritable and inflamed bowel? / R.Sidhu, P.Wilson, A.Wright et al. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2010. – 31. – C.1365–1370.
66. Fine K.D. Utility of a rapid fecal latex agglutination test detecting the neutrophil protein, lactoferrin, for diagnosing inflammatory causes of chronic diarrhea. / K.D.Fine, F.Ogunji, J.George et al. // *Am J Gastroenterol*. – 1998. – 93. – C.1300–1305.
67. Kim J.H. Biomarkers of Irritable Bowel Syndrome. / J.H.Kim, E.Lin, M.J.Pimentel. // *Neurogastroenterol Motil*. – 2017. - 23(1). – C.20-26.
68. Nellesen D. A systematic review of the economic and humanistic burden of illness in irritable bowel syndrome and chronic constipation. / D.Nellesen, K.Yee, A. Chawla et al. // *J Manag Care Pharm*. – 2013. - 19(9). – C.755-764.
69. Creed F.H. Psychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. / F.H.Creed, R.Levy, L.Bradley et al. // *Degnon Associates Inc/* - 2006. – C. 295-368.
70. Creed F. Outcome in severe irritable bowel syndrome with and without accompanying depressive, panic and neurasthenic disorders. / F.Creed, J.Ratcliffe, L.Fernandes et al. // *Br J Psychiatry*. – 2005. – 186. – C.507–515.

71. Whitehead W.E. Comorbid psychiatric disorders in irritable bowel (IBS) and inflammatory bowel disease (IBD). / W.E.Whitehead, O.S.Palsson, R.L.Levy et al. // *Gastroenterology*. – 2003. – 124. – C.398.
72. Savas L.S. Irritable bowel syndrome and dyspepsia among women veterans: prevalence and association with psychological distress. / L.S. Savas, D.L.White, M.Wieman et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009. - 29. – C.115–125.
73. Graham D.P. Irritable bowel syndrome symptoms and health related quality of life in female veterans. / D.P.Graham, L.Savas, D.White et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2010. – 31. – C.261–273.
74. Mikocka-Walus A.A. Psychological problems in gastroenterology outpatients: A South Australian experience. Psychological co-morbidity in IBD, IBS and hepatitis C. / A.A.Mikocka-Walus, D.A.Turnbull, J.M.Andrews et al. // *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. – 2008. – 4.- C.15.
75. Sykes M.A. Psychopathology in irritable bowel syndrome: support for a psychophysiological model. / M.A.Sykes, E.B.Blanchard, J.Lackner et al. // *J Behav Med*. – 2003. – 26. – C.361–372.
76. Lee S. Irritable bowel syndrome is strongly associated with generalized anxiety disorder: a community study. / S.Lee, J.Wu, Y.L.Ma et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009. – 30. – C.643–651.
77. Widiger T.A. *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.)*. / T.A.Widiger, A. Thomas. // Washington: American Psychiatric Publishing. - 1994. – 380 C.
78. Zigmond A.S. The hospital anxiety and depression scale. / A.S.Zigmond, R.P.Snaith. // *Acta Psychiatr Scand*. – 1983. – 67. – C.361–370.
79. Sarna T. Electron-nuclear double resonance in melanins. / T.Sarna, C.Mailer, J.S.Hyde et al. // *Biophys J*. - 1976. – 16. – C.1165–1170.
80. Miller A.R. The association of irritable bowel syndrome and somatization disorder. / A.R.Miller, C.S.North, R.E.Clouse et al. // *Ann Clin Psychiatry*. - 2001. – 13. – C.25–30.

81. North C.S. The presentation of irritable bowel syndrome in the context of somatization disorder. / C.S.North, D.Downs, R.E.Clouse et al. // Clin Gastroenterol Hepatol. - 2004. – 2. – C.787–795.
- 82.Locke G.R. Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. / G.R.Locke, A.L.Weaver, L.J.Melton et al. // Am J Gastroenterol. – 2004. – 99. – C.350–357.
- 83.Zimmerman J. Extraintestinal symptoms in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases: nature, severity, and relationship to gastrointestinal symptoms. / J.Zimmerman. // Dig Dis Sci. – 2003. – 48. – C.743–749.
- 84.Talley N.J. Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. / N.J.Talley, E.H.Dennis, V.A.Schettler-Duncan et al. // Am J Gastroenterol. – 2003. – 98. – C.2454–2459.
85. Halder S.L. Impact of functional gastrointestinal disorders on health-related quality of life: a population-based case-control study. S.L.Halder, G.R.Locke, N.J.Talley et al. // Aliment Pharmacol Ther. – 2004. – 19. – C.233–242.
86. Holtmann G. Clinical presentation and personality factors are predictors of the response to treatment in patients with functional dyspepsia: a randomized, double-blind placebo-controlled crossover study. / G.Holtmann, S.U.Kutscher, S.Haag et al. // Dig Dis Sci. – 2004. – 49. – C.672–679.
- 87.Barratt S.M. Prodromal irritable bowel syndrome may be responsible for delays in diagnosis in patients presenting with unrecognized Crohn's disease and celiac disease, but not ulcerative colitis. / S.M.Barratt, J.S.Leeds, K.Robinson et al. // Dig Dis Sci. – 2011. - 56(11). – C.3270-3275.
- 88.Keohane J. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? / J.Keohane, C.O'Mahony, L.O'Mahony et al. // Am J Gastroenterol. – 2010. - 105(8). – C.1788-1794.
- 89.Berrill J.W. Symptoms of irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease: examining the role of sub-clinical inflammation and the impact on clinical assessment of disease activity. / J.W. Berrill, J.T. Green, K. Hood et al. // Aliment Pharmacol Ther. – 2013. - 38(1). – C. 44-51.

- 90.Minderhoud I.M. IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior. / I.M. Minderhoud, B. Oldenburg, J.A. Wismeijer et al. // *Dig Dis Sci.* – 2004. - 49(3). – C. 469-474.
- 91.Simrén M. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. / M. Simrén, J. Axelsson, R. Gillberg et al. // *Am J Gastroenterol.* - 97(2). – C. 389-396.
- 92.Ansari R. Ulcerative colitis and irritable bowel syndrome: relationships with quality of life. / R. Ansari, F. Attari, H. Razjouyan et al. // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2008. - 20(1). – C. 46-50.
- 93.Jonefjäll B. Characterization of IBS-like symptoms in patients with ulcerative colitis in clinical remission. / B. Jonefjäll, H. Strid, L. Ohman et al. // *Neurogastroenterol Motil.* – 2013. - 25(9). – C. 756-758.
- 94.Fukuba N. Prevalence of irritable bowel syndrome-like symptoms in ulcerative colitis patients with clinical and endoscopic evidence of remission: prospective multicenter study. / N. Fukuba, S. Ishihara, Y. Tada et al. // *Scand J Gastroenterol.* – 2014. - 49(6). – C. 674-680.
- 95.Villani A.C. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. / A.C.Villani, M. Lemire, M. Thabane et al. // *Gastroenterology.* – 2010. - 138. – C. 1502-1513.
- 96.Porter C.K. Risk of inflammatory bowel disease following a diagnosis of irritable bowel syndrome. / C.K. Porter, B.D. Cash, M. Pimentel et al. // *BMC Gastroenterol.* – 2012. – 12. – C. 55.
- 97.Stanisic V. The overlap between IBS and IBD: what is it and what does it mean? / V. Stanisic, E.M. Quigley. // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* - 2014. – 8. – C. 139-145.
- 98.Quigley E. M. "Irritable bowel symptoms" in inflammatory bowel disease: diagnostic uncertainty meets pathological reality. / E.M. Quigley, C.N.Bernstein. // *Am. J. Gastroenterol.* - 2012. – 107(10). - C.1483–1485.
- 99.Марко О.П. Микрофлора кишечника при неспецифическом язвенном колите и ее изменения под влиянием бактериальных препаратов: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.04/ О.П. Марко - Москва, 1967. – 25 с.

100. Pullan, R.D. Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in humans and its relevance to colitis. / R.D. Pullan, G.A.O. Thomas, M. Rhodes et al. // *Gut*. - 1994. - 35. - C. 353–359.
101. Corfield, A.P. Colonic mucins in ulcerative colitis: Evidence for loss of sulphation. / A.P. Corfield, N. Myerscough, N. Bradfield et al. // *Glycoconj. J.* - 1996. - 13. - C. 809–822.
102. Nishikawa J. Diversity of mucosa-associated microbiota in active and inactive ulcerative colitis. / J. Nishikawa, T. Kudo, S. Sakata et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2009. - 44. - C. 180–186.
103. Noor S.O. Ulcerative colitis and irritable bowel patients exhibit distinct abnormalities of the gut microbiota. / S.O. Noor, K. Ridgway, L. Scovell et al. // *BMC Gastroenterol.* - 2010. - 10. - C. 134.
104. Kleessen B. Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. / B. Kleessen, A.J. Kroesen, H.J. Buhr et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2002. - 37. - C. 1034–1041.
105. Collins M.D. The phylogeny of the genus *Clostridium*: Proposal of five new genera and eleven new species combinations. / M.D. Collins, P.A. Lawson, A. Willems, A. et al. // *Int. J. Syst. Bacteriol.* - 1994. - 44. - C. 812–826.
106. Kotlowski R. High prevalence of *Escherichia coli* belonging to the B2+D phylogenetic group in inflammatory bowel disease. / R. Kotlowski, C.N. Bernstein, S. Sepehri et al. // *Gut*. - 2007. - 56. - C. 669–675.
107. Rowan F.E. Sulphate-reducing bacteria and hydrogen sulphide in the aetiology of ulcerative colitis. / F.E. Rowan, N.G. Docherty, J.C. Coffey et al. // *Br. J. Surg.* - 2009. - 96. - C. 151–158.
108. Pitcher M.C. The contribution of sulphate reducing bacteria and 5-aminosalicylic acid to faecal sulphide in patients with ulcerative colitis. / M.C. Pitcher, E.R. Beatty, J.H. Cummings. // *Gut*. - 2000. - 46. - C. 64–72.
109. Исламова Е.А. Оценка эффективности терапии синдрома раздраженного кишечника и неспецифического язвенного колита по маркерам метаболизма соединительной ткани и серотонинсекретирующим клеткам толстой кишки:

- автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.05/Исламова Елена Александровна - Саратов, 2004. – 22 с.
110. Balsari A. The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome. / A. Balsari, A. Ceccarelli, F. Dubini et al. // *Microbiologica*. - 1982. – 5. – С. 185–194.
 111. Wyatt G.M. The faecal flora of two patients with food-related irritable bowel syndrome during challenge with symptom-provoking foods. / G.M. Wyatt, C.E. Bayliss, A.F. Lakey et al. // *J Med Microbiol*. – 1988. – 6. – С. 295–299.
 112. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции / М.Д. Ардатская, О.М. Минушкин // *Consilium Medicum*. - 2006. - 1 (прил. «Гастроэнтерология»). - С. 4-17.
 113. Kang Nyeong Lee. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. / Kang Nyeong Lee, Oh Young Lee. // *World J Gastroenterol*. – 2014. - 20(27). – С. 8886-8897.
 114. Sudo N. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. / N. Sudo, Y. Chida, Y. Aiba et al. // *J Physiol*. – 2004. – 558. – С. 263-275.
 115. Bercik P. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. / P. Bercik, E. Denou, J. Collins et al. // *Gastroenterology*. - 2011. - 141. – С. 599-609.
 116. Collins S.M. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. / S.M. Collins, M. Surette, P. Bercik. // *Nat Rev Microbiol*. - 2012. – 10. – С. 735-742.
 117. Bercik P. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. /P. Bercik, A.J. Park, D. Sinclair et al. // *Neurogastroenterol Motil*. - 2011. - 23. – С. 1132-1139.
 118. Bravo J.A. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. /J.A. Bravo, P. Forsythe, M.V. Chew et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. - 2011. - 108. - С. 16050-16055.
 119. Ledochowski M. Carbohydrate malabsorption syndromes and early signs of mental depression in females. /M. Ledochowski, B. Widner, B. Sperner-Unterwieser et al. // *Dig Dis Sci*. – 2000. - 45. – С. 1255-1259.

120. Tana C. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. / C. Tana, Y. Umesaki, A. Imaoka et al. // *Neurogastroenterol Motil.* - 2010. - 22. – C. 512-519.
121. O'Mahony L. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. / L. O'Mahony, J. McCarthy, P. Kelly et al. // *Gastroenterology.* - 2005. - 128. – C. 541-551.
122. Lotrich F.E. The role of inflammation in the pathophysiology of depression: different treatments and their effects. / F.E. Lotrich, H. El-Gabalawy, L.C. Guenther et al. // *J Rheumatol Suppl.* - 2011. - 88. – C. 48-54.
123. Desbonnet L. Effects of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression. / L. Desbonnet, L. Garrett, G. Clarke et al. // *Neuroscience.* - 2010. - 170. – C. 1179-1188.
124. Uribe A. Microflora modulates endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the rat. / A. Uribe, M. Alam, O. Johansson et al. // *Gastroenterology.* - 1994. - 107. – C. 1259-1269.
125. Fuss I.J. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. / I.J. Fuss, F. Heller, M. Boirivant et al. // *J Clin Invest.* – 2004. - 113. – C. 1490–1497.
126. Strober W. Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of IBD. / W. Strober, I. J. Fuss. // *Gastroenterology.* – 2011. - 140(6). – C. 1756–1767.
127. Chadwick V.S. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. / V.S. Chadwick, W. Chen, D. Shu et al. // *Gastroenterology.* - 2002. - 122. – C. 1778-1783.
128. Guilarte M. Diarrhoea- predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. / M. Guilarte, J. Santos, I. de Torres et al. // *Gut.* - 2007. - 56. – C. 203-209.
129. O'Sullivan M. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. / M. O'Sullivan, N. Clayton, N.P. Breslin et al. // *Neurogastroenterol Motil.* - 2000. - 12. – C. 449-457.

130. Cremon C. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. / C. Cremon, L. Gargano, A.M. Morselli-Labate et al. // *Am J Gastroenterol.* - 2009. - 104. – C. 392-400.
131. Piche T. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. / T. Piche, M.C. Saint-Paul, R. Dainese et al. // *Gut.* - 2008. - 57. – C. 468-473
132. Akbar A. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. / A. Akbar, Y. Yiangou, P. Facer et al. // *Gut.* - 2008. - 57. – C. 923-929.
133. Ohman L. A controlled study of colonic immune activity and beta7+ blood T lymphocytes in patients with irritable bowel syndrome. / L. Ohman, S. Isaksson, A. Lundgren et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* - 2005. - 3. – C. 980-986.
134. Törnblom H. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. // H. Törnblom, G. Lindberg, B. Nyberg et al. // *Gastroenterology.* - 2002. - 123. – C. 1972-1979.
135. Ohman L. T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome. / L. Ohman, S. Isaksson, A.C. Lindmark et al. // *Am J Gastroenterol.* - 2009. - 104. – C. 1205-1212.
136. Martínez C. Cellular and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome. / C. Martínez, A. González-Castro, M. Vicario et al. // *Gut Liver.* - 2012. - 6. – C. 305-315.
137. Liebrechts T. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. / T. Liebrechts, B. Adam, C. Bredack et al. // *Gastroenterology.* - 2007. - 132. – C. 913-920.
138. Dinan T.G. Hypothalamic- pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? / T.G. Dinan, E.M. Quigley, S.M. Ahmed et al. // *Gastroenterology.* - 2006. - 130. – C. 304-311.
139. Park K.S. A survey about irritable bowel syndrome in South Korea: prevalence and observable organic abnormalities in IBS patients. / K.S. Park, S.H. Ahn, J.S. Hwang et al. // *Dig Dis Sci.* - 2008. - 53. – C. 704-711.

140. Abboud R. Symptomatic overlap between microscopic colitis and irritable bowel syndrome: a prospective study. / R. Abboud, D.S. Pardi, W.J. Tremaine et al. // *Inflamm Bowel Dis.* - 2013. - 19. – C. 550-553.
141. Dinan T.G. Enhanced cholinergic-mediated increase in the pro-inflammatory cytokine IL-6 in irritable bowel syndrome: role of muscarinic receptors. /T.G. Dinan, G. Clarke, E.M. Quigley et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2008. - 103(10). – C. 2570-2576.
142. Cario E. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. / E. Cario, D.C. Podolsky. // *Infect Immun.* - 2000. - 68. – C. 7010-7017.
143. Belmonte L. Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune activation according to the disease subtype. / L. Belmonte, S. Beutheu Youmba, N. Bertiaux-Vandaële et al. // *PLoS One.* - 2012. - 7. – C. 42777
144. Villani A.C. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. / A.C.Villani, M. Lemire, M. Thabane et al. // *Gastroenterology.* - 2010. - 138. – C. 1502-1513.
145. Brint E.K. Differential expression of toll-like receptors in patients with irritable bowel syndrome. / E.K. Brint, J. MacSharry, A. Fanning et al. // *Am J Gastroenterol.* - 2011. - 106. – C. 329-336.
146. Bashashati M. Cytokines and irritable bowel syndrome: where do we stand? / M. Bashashati, N. Rezaei, C.N. Andrews et al. // *Cytokine.* - 2012. - 57. – C. 201-209.
147. Akiho H. Mechanisms underlying the maintenance of muscle hypercontractility in a model of postinfective gut dysfunction. / H. Akiho, Y. Deng, P. Blennerhassett et al. // *Gastroenterology.* - 2005. - 129. – C. 131-141.
148. Al-Sadi R. Mechanism of cytokine modulation of epithelial tight junction barrier. / R. Al-Sadi, M. Boivin, T. Ma. // *Front Biosci (Landmark Ed).* - 2009. - 14. – C. 2765-2778.
149. Rugtveit J. Increased macrophage subset in inflammatory bowel disease: apparent recruitment from peripheral blood monocytes. / J. Rugtveit, P. Brandtzaeg, T.S. Halstensen et al. // *Gut.* – 1994. - 35. – C. 669-674.

150. van der Veek P.P. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin- 10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. / P.P.van der Veek, M. van den Berg, Y.A. de Kroon et al. // *Am J Gastroenterol.* - 2005. - 100. – C. 2510-2516.
151. Gonsalkorale W.M. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? / W.M. Gonsalkorale, C. Perrey, V. Pravica et al. // *Gut.* - 2003. – 52. – C. 91-93.
152. Romero-Valdovinos M. Interleukin-8 and -10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. / M. Romero-Valdovinos, A. Gudiño-Ramírez, J. Reyes-Gordillo et al. // *Mol Biol Rep.* - 2012. - 39. – C. 8837-8843.
153. Shiotani A. S100A expression and interleukin-10 polymorphisms are associated with ulcerative colitis and diarrhea predominant irritable bowel syndrome. / A. Shiotani, H. Kusunoki, Y. Kimura et al. // *Dig Dis Sci.* – 2013. - 58. – C. 2314-2323.
154. Vivinus-Nébot M. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. / M. Vivinus-Nébot, G. Frin-Mathy, H. Bziouche et al. // *Gut.* – 2014. - 63(5). – C. 744-752.
155. Bernstein C.N. Rectal afferent function in patients with inflammatory and functional intestinal disorders. / C.N. Bernstein, N. Niazi, M. Robert et al. // *Pain.* - 1996. - 66. – C. 151-161.
156. Chang L. Perceptual responses in patients with inflammatory and functional bowel disease. / L. Chang, J. Munakata, E.A. Mayer et al. // *Gut.* - 2000. - 47. - C. 497-505.
157. Mayer E.A. Differences in brain responses to visceral pain between patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. / E.A. Mayer, S. Berman, B. Suyenobu et al. // *Pain.* - 2005. - 115. – C. 398-409.
158. Faure C. Functional gastrointestinal disorders and visceral hypersensitivity in children and adolescents suffering from Crohn's disease. / C. Faure, L. Giguère. // *Inflamm Bowel Dis.* - 2008. - 14. – C. 1569-1574.
159. Akbar A. Expression of the TRPV1 receptor differs in quiescent inflammatory bowel disease with or without abdominal pain. / A. Akbar, Y. Yiangou, P. Facer et al. // *Gut.* - 2010. - 59. – C. 767-774.

160. Keszthelyi D. Alterations in mucosal neuropeptides in patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis in remission: a role in pain symptom generation? / D. Keszthelyi, F.J. Troost, D.M. Jonkers et al. // *Eur J Pain*. - 2013. - 17. – C. 1299-1306.
161. van Hoboken E.A. Symptoms in patients with ulcerative colitis in remission are associated with visceral hypersensitivity and mast cell activity. / E.A. van Hoboken, A.Y. Thijssen, R. Verhaaren et al. // *Scand J Gastroenterol*. - 2011. - 46. – C. 981-987.
162. Minderhoud I.M. Serotonin synthesis and uptake in symptomatic patients with Crohn's disease in remission. / I.M. Minderhoud, B. Oldenburg, M.E. Schipper et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. - 2007. - 5. – C. 714-720.
163. Guslandi M. Antibiotics for inflammatory bowel disease: do they work? / M. Guslandi. // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2005. – 17. – C. 145-147.
164. Feller M. Long-term antibiotic treatment for Crohn's disease: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. / M. Feller, K. Huwiler, A. Schoepfer et al. // *Clin Infect Dis*. - 2010. - 50. – C. 473-480.
165. Rahimi R. A meta-analysis of broad-spectrum antibiotic therapy in patients with active Crohn's disease. / R. Rahimi, S. Nikfar, A. Rezaie et al. // *Clin Ther*. - 2006. - 28. – C. 1983-1988.
166. Nikfar S. Efficacy and tolerability of immunoregulators and antibiotics in fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. / S. Nikfar, H. Mirfazaelian, M. Abdollahi. // *Curr Pharm Des*. – 2010. - 16. – C. 3684-3698.
167. Rahimi R. A meta-analysis of antibiotic therapy for active ulcerative colitis. / R. Rahimi, S. Nikfar, A. Rezaie et al. // *Dig Dis Sci*. – 2007. - 52. – C. 2920-2925.
168. Koo H.L. Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases. / H.L. Koo, H.L. DuPont. // *Curr Opin Gastroenterol*. – 2010. – 26. – C. 17–25.
169. Laustsen G. 2004 drug approval highlights: FDA update. / G. Laustsen, L. Wimmert. // *Nurse Pract*. – 2005. - 30. – C. 14–29.
170. Day A.S. Rifaximin and Crohn's disease: a new solution to an old problem? / A.S. Day, R.B. Gearry. // *Dig Dis Sci*. – 2010. - 55. – C. 877–879.

171. Mardini H.E. Probiotic mix VSL#3 is effective adjunctive therapy for mild to moderately active ulcerative colitis: a meta-analysis. / H.E.Mardini, A.Y. Grigorian. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2014. - 20(9). – C. 1562-1567.
172. Oldfield, E.C., 3rd. Use of a probiotic (nonpathogenic *Escherichia coli*) versus mesalazine in the treatment of ulcerative colitis / E.C. Oldfield 3rd // *Curr. Gastroenterol. Rep.* - 2000. - 4. - C. 276.
173. Kruis W. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis / W. Kruis. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 1997. - 5. - C. 853–858.
174. Kruis W. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine / W. Kruis. // *Gut.* - 2004. - 11. - C. 1617–1623.
175. Zocco M.A. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis / M.A. Zocco. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2006. - 11. - C. 1567–1574.
176. Venturi A. Impact on the composition of the fecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis / A. Venturi. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 1999. - 8. - C. 1103–1108.
177. Mallon P. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis / P. Mallon. // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2007. - 4. - C. CD005573.
178. Dignass A. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management / Dignass A. // *J. Crohn's and Colitis.* - 2012. - 10. - C. 991–1030.
179. Wildt S. Probiotic treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* / S. Wildt. // *Inflamm. Bowel Dis.* - 2006. - 5. - C. 395–401.
180. 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 et al. // *N. Engl. J. Med.* - 1987. – 317. – C. 1625–1629.
181. Alfano M. Role of cytokines and chemokines in the regulation of innate immunity and HIV-infection. / M. Alfano, G. Poli G. // *Mol. Immunol.* - 2005. - 42. - C. 161-182.

182. Godfried M.H. Soluble receptors for TNF as predictors of progression to AIDS in asymptomatic HIV type 1 infection. / M.H. Godfried, T. van der Poll, G.J. Weverling et al. // J. Infect. Dis. - 1994. - 169. - C. 739-745.
183. Spriggs D.R. Genomic structure, induction and production of TNF-alpha. / D.R. Spriggs, S. Deutsch, D.W. Kufe et al. // Immunol. Ser. - 1992. - 56. - C. 3-34.
184. Ming W.J. Tumor necrosis factor is chemotactic for monocytes and polymorphonuclear leukocytes. / W.J. Ming, L. Bersani, A. Mantovani. // J. Immunol. - 1987. - 138. - C. 1469-1474.
185. Sedgwick J.D. Tumor necrosis factor: a master-regulator of leukocyte movement. / J.D. Sedgwick, D.S. Riminton, J.D. Cyster et al. // Immunol. Today. - 2000. - 21. - C. 110-113.
186. Esparza I. Interferon gamma and lymphotoxin or tumor necrosis factor act synergistically to induce macrophage killing of tumor cells and shistosomula of *Shistosoma mansoni*. / I. Esparza, D. Mdnnel, A. Ruppel et al. // J. Exp. Med. - 1987. - 166. - C. 589-594.
187. Hussain S.P. Radical causes of cancer. / S.P. Hussain, L.J. Hofseth, C.C. Harris. // Nat. Rev. Cancer. - 2003. - 3. - C. 276-285.
188. Малахова Н.С. Клинические особенности дистальной формы язвенного колита: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Малахова Наталья Сергеевна - Москва, 2005. – 158 с.
189. Лоранская И.Д. Функциональный анализ микробиоценоза желудочно-кишечного тракта. / И.Д. Лоранская, О.А. Лаврентьева. // РМЖ. - 2011. - 17. - С. 1057-1060
190. Lopetuso L.R. Gut Microbiota Modulation and Mucosal Immunity: Focus on Rifaximin. / L.R. Lopetuso, V. Petito, F. Scaldaferri et al. // Mini Rev Med Chem. - 2015. - 16(3). – C. 179-185.
191. Henriksen M. IBSEN Study Group: Irritable bowel-like symptoms in ulcerative colitis are as common in patients in deep remission as in inflammation: results from a population-based study [the IBSEN Study]. / M. Henriksen, M.L. Høivik, L.P. Jelsness-Jørgensen et al. // J Crohns Colitis.- 2018. - 12. – C. 389–393.

192. Bradbury L.E. The CD19/CD21 signal transducing complex of human B lymphocytes includes the target of antiproliferative antibody-1 and Leu-13 molecules. / L.E. Bradbury, G.S. Kansas, S. Levy et al. // J. Immunol. – 1992. - 149 (9). – С. 2841 - 2850.
193. Kaplan R. Cloning of three human tyrosine phosphatases reveals a multigene family of receptor-linked protein-tyrosine-phosphatases expressed in brain. / R. Kaplan, B. Morse, K. Huebner et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. - 87 (18). – С. 7000-7004.
194. Liu J.J. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis. [Электронный ресурс]/ J.J. Liu, Y.B. Wei, R. Strawbridge et al. // Mol Psychiatry. - 2019. – Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/s41380-019-0474-5>