

**Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
города Москвы
«Московский клинический научно-практический центр
имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»**

На правах рукописи

**СМИРНОВА
ОЛЬГА АНДРЕЕВНА**

**НУТРИЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ ТЯЖЕЛОМ
ТЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:
Доктор медицинских наук
Князев О.В.

Москва 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. НУТРИЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ	10
1.1. Язвенный колит – современное состояние проблемы.....	10
1.2. Лечение язвенного колита тяжелого течения.....	17
1.3. Нутриционный статус у пациентов при воспалительных заболеваниях кишечника.....	21
1.4. Терапия нутриционных нарушений при язвенном колите.....	25
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Материалы исследования.....	38
2.2. Методы исследования.....	45
ГЛАВА III. НУТРИЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ.....	53
3.1. Особенности нутриционного статуса у больных язвенным колитом.....	53
3.2. Биоимпедансный анализ состава тела как один из методов оценки нутриционной недостаточности у больных язвенным колитом.....	60
3.3. Оценка эффективности стандартной и модифицированных программ нутриционной поддержки при язвенном колите.....	69
3.4. Прогноз рисков повторных атак у больных с тяжелым течением язвенного колита.....	79
Клинический пример № 1. Тяжелое течение язвенного колита, осложненное кровотечением.....	86
Клинический пример № 2. Тяжелое течение язвенного колита, осложненное кровотечением с применением биологической терапии	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92

Выводы.....	97
Практические рекомендации.....	98
Список сокращений.....	99
Список литературы.....	100
Приложение	117

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) является хроническим иммуновоспалительным заболеванием неизвестной этиологии. Оно характеризуется воспалительно-деструктивным поражением слизистой оболочки толстой кишки и хроническим течением с развитием внекишечных проявлений и кишечных осложнений. По прогнозам научных исследований, в Российской Федерации к 2030 году почти в 6 раз вырастет заболеваемость ЯК; таким образом, показатель заболеваемости ЯК составит 4,1 на 100 тыс. населения, а распространенность ЯК составит 19,3 – 29,8 случая на 100 тыс. населения [11, 22].

ЯК наиболее широко распространен в странах, население которых главным образом сосредоточено в городских агломерациях, в том числе в странах Европы и Северной Америки. В этих регионах первичная заболеваемость ЯК варьируется в диапазоне от 4 до 20 случаев на 100 тыс. населения, составляя в среднем 8–10 случаев на 100 тыс. человек в год. Численность больных ЯК составляет 40–117 случаев на 100 тыс. населения; большая часть больных находится в трудоспособном возрасте 20–40 лет. Меньшая по распространенности группа, в которой часто отмечаются случаи первичного возникновения ЯК, приходится на жителей в возрасте 55 лет и старше [111].

При тяжелом течении ЯК требуется комплексный лечебный подход с включением нутриционной поддержки. На пути лечения и реабилитации пациентов при тяжелом течении ЯК для ускорения регенеративных процессов в слизистой оболочке толстой кишки и снижения воспалительной активности требуется нутриционная поддержка. Однако по мере накопления опыта становится ясно, что для коррекции белково-энергетической недостаточности необходим подбор схем нутриционной поддержки; эти схемы должны учитывать способности тонкой кишки к всасыванию питательных веществ на фоне системного воспаления.

Признаки белково-энергетической недостаточности у пациентов с ЯК, по данным различных авторов, развиваются в 70–85% случаев (по данным V. Marcil и соавт. признаки развиваются в 85% случаев; по данным Барановского А.Ю., Назаренко Л.И. признаки развиваются в 70–80% случаев) [6, 36, 103]. По данным зарубежной литературы, нутриционная поддержка может стать эффективным методом лечения ВЗК в сочетании с основной терапией, в том числе при применении генно-инженерных препаратов. Доказано, что корректная нутриционная поддержка улучшает исходы для пациентов с ЯК [24, 33, 84, 99, 101]. Таким образом, нутриционная поддержка как вспомогательный компонент терапии необходима дополнительно к основному лечению ЯК.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Цель исследования – повышение эффективности нутриционной поддержки при тяжелом течении язвенного колита.

ЗАДАЧИ РАБОТЫ

1. Выявить особенности нутриционного статуса у пациентов с язвенным колитом тяжелого течения на основе лабораторных и инструментальных методов обследования с включением биоимпедансного анализа состава тела.
2. Установить наличие связи между особенностями метаболизма у пациентов с тяжелым течением язвенного колита и уровнем цитруллина сыворотки крови – функциональным маркером эпителия тонкой кишки.
3. Сравнить эффективность стандартной и модифицированной схем нутриционной поддержки у больных с тяжелым течением язвенного колита на основе показателей метаболических изменений методом «случай-контроль».

4. Определить частоту рецидива при тяжелой атаке язвенного колита с учетом схем нутриционной поддержки.
5. Оптимизировать алгоритм нутриционной поддержки у больных язвенным колитом тяжелого течения с учетом функциональной активности эпителия тонкой кишки.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

1. Проведена комплексная оценка нутриционного статуса у больных язвенным колитом тяжелого течения, впервые было учтено влияние антропометрических параметров, оцененных методом биоимпедансного анализа состава тела.
2. Установлена связь степени метаболических нарушений и уровня фазового угла при проведении биоимпедансного анализа состава тела у больных язвенным колитом тяжелого течения.
3. Предложен алгоритм нутриционной поддержки больных язвенным колитом тяжелого течения с учетом оценки степени нутриционных нарушений и уровня цитруллина сыворотки крови.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

1. Выявление ранних стадий катаболизма на основании показателей снижения фазового угла способствует своевременной коррекции нутриционных нарушений.
2. Предложенный алгоритм выбора нутриционной поддержки на основании комплексной оценки белково-энергетической недостаточности увеличивает эффективность нутриционной поддержки и уровня цитруллина сыворотки крови.
3. Модифицированная тактика нутриционной поддержки у пациентов с тяжелым течением язвенного колита на основании показателей

комплексной оценки метаболических нарушений позволяет сократить частоту рецидивов язвенного колита.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Проведение комплексной оценки нутриционного статуса с применением биоимпедансного анализа состава тела позволяет объективизировать процессы катаболизма, обусловленного воспалительной активностью язвенного колита.
2. При сравнении методом «случай-контроль» установлено, что при использовании модифицированной схемы нутриционной поддержки у больных язвенным колитом тяжелого течения достоверно повышается уровень общего белка, альбумина и снижается С-реактивный белок.
3. Больным язвенным колитом тяжелого течения показана оптимизированная схема нутриционной поддержки по результатам изменения уровня цитруллина в сыворотке крови.
4. Модифицированные схемы нутриционной поддержки снижают риск развития рецидива у больных с тяжелой атакой язвенного колита.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Опубликованы 17 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук.

Результаты работы были доложены на конгрессах с международным участием «Парентеральное и энтеральное питание» (2015, 2018), ежегодном Международном форуме «Питание и здоровье» Росздравнадзора (2014), 40-й научной сессии ЦНИИГ «Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии» в г. Москве (2014), 41-й научной сессии ЦНИИГ «Расширяя границы» (2015), 19-й, 20-й Российской гастроэнтерологической неделе в г. Москве (2014, 2015),

на XIII Международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение – 2015» в г. Москве (2015), 45-й научной сессии ЦНИИГ «Детские корни взрослых проблем» (2022). Также результаты работы были доложены в Берлине (Германия) на ежегодной Международной конференции Bridging meeting (2014, 2015).

Апробация работы проведена в Московском клиническом научно-практическом центре Департамента здравоохранения г. Москвы 22 марта 2023 года.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведенной работы, выводы и практические рекомендации внедрены в лечебную практику отделений ГБУЗ Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы.

Основные положения кандидатской диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий с клиническими ординаторами и аспирантами Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы.

СТЕПЕНЬ ЛИЧНОГО УЧАСТИЯ В РАБОТЕ

Автор лично участвовал в разработке темы и выполнял диагностические исследования по оценке нутриционной недостаточности, курировании пациентов, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций; проведении медико-статистического анализа полученных результатов; оформлении научных статей, тезисов и выступлениях на научно-практических конференциях и конгрессах; написании и оформлении диссертационной работы.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 128 источников (61 отечественного и 67 зарубежных источников), двух клинических случаев и приложения 1. Работа содержит 118 страниц. Текст иллюстрирован 28 таблицами и 25 рисунками.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Обследование больных выполнялось строго в соответствии с алгоритмом обследования больных язвенным колитом, при наличии подписанного добровольного информированного согласия больного на проведение медицинской манипуляции.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы от 23.09.2014.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. НУТРИЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

1.1. Язвенный колит – современное состояние проблемы

Исследования патогенетических механизмов развития ЯК приобретают особое значение в последние годы, так как распространенность ВЗК неуклонно растет.

Заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 тыс. человек, распространенность составляет 505 на 100 тыс. человек. Представители европеоидной расы болеют ЯК чаще, чем люди негроидной и монголоидной рас [21].

В России почти в 6 раз вырос показатель заболеваемости ВЗК, таким образом, заболеваемость ЯК составляет 4,1 на 100 тыс. населения, распространенность ЯК составляет 19,3–29,8 случая на 100 тыс. населения.

Важный момент, на который стоит обратить внимание, по региональным регистрам распространенность ВЗК гораздо выше, чем общая по России. В Московской области – 58 случаев на 100 тыс. населения, в Новосибирске – 49 случаев на 100 тыс. населения, а в регионах – от 5 до 12 на 100 тыс. населения [11, 22]. Также для России характерна поздняя диагностика ВЗК, которая ведет к ухудшению течения заболевания и доказанным экономическим потерям, так как инвалидизируются люди трудоспособного возраста [7].

Известно, что в Европе и США зарегистрировано более 3 млн больных ВЗК, что говорит о более высоких темпах распространения заболеваемости. В США 70 тыс. новых случаев ВЗК регистрируются каждый год, и половина из них приходится на язвенный колит, по данным на 2019 год [92]. Распространенность ЯК в Северной Америке составляет 238 случаев на 100 тыс. населения, а в Европе – 505 случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость в Северной Америке составляет 37 на 100 тыс., а в Европе – 24,3 на 100 тыс. человек [111].

ВЗК – это проблема глобального масштаба, финансовые затраты на лечение пациентов, в том числе с помощью биологической терапии, достаточно высоки, поэтому проводятся исследования с целью повышения эффективности лечения тяжелых форм язвенного колита. Этиология ЯК до настоящего времени остается дискуссионной.

Часто это влияние нескольких факторов, таких как генетика, различные нарушения микрофлоры, состояние иммунной системы и экологической обстановки. Также выделены факторы-провокаторы – это курение, стресс, дефицит витамина D, кишечные инфекции и дефицит пищевых волокон в рационе. Доказано, что беспокойство, стресс и депрессия ускоряют прогрессирование симптомов ВЗК, поэтому показана терапия, повышающая качество жизни пациентов при этом заболевании [98]. При ЯК воспаление начинается со слизистой оболочки прямой кишки, затем процесс может переходить на всю толстую кишку.

Стоит отметить, что порой результаты исследований противоречивы, так, например, в научных публикациях из Канады мы видим разные данные. В настоящий момент в Канаде зарегистрировано более 270 тыс. больных ВЗК. По мнению авторов, показатели заболеваемости отмечают стабилизацию и отсутствие тенденции к росту числа больных с ВЗК, однако в других источниках прогнозы неутешительные, и предполагается, что к 2030 году в Канаде количество больных с ВЗК достигнет 406 тыс. [66, 67, 95, 109].

Также данные одного канадского обзора свидетельствуют о том, что общая экономическая нагрузка или общий ущерб для экономики из-за ВЗК составляет около 1 млрд долларов США. Частота госпитализаций в развитых странах также не растет, но в развивающихся отмечается быстрый рост заболеваемости язвенного колита [93].

Наибольшее количество случаев приходится на работоспособный возраст от 20 до 40 лет, что является социально-экономически значимым для

населения, но также описан второй пик заболеваемости в диапазоне от 60 до 70 лет [49].

В научных работах авторов Парфенова А.И., Dalton H.R., Jewell D.P., Zakiryaeva P., Mamurova N.N., Nosirova D. больше внимания уделяется иммунологической теории возникновения язвенного колита, и стоит отметить, что основной целью лекарственной терапии язвенного колита является непосредственное воздействие на иммунную систему. Основу иммунологической теории возникновения язвенного колита анализируют в исследованиях по этиологии язвенного колита и чаще исключают инфекцию как активатор иммунных нарушений у людей, генетически предрасположенных к возникновению аутоиммунных заболеваний.

Также некоторые авторы предполагают, что стоит искать причины и в факторах среды обитания человека, которые могут влиять на запуск аутоиммунных процессов [43, 59, 71, 128].

Антимикробные пептиды с секреторным IgA обладают защитной функцией и способны оказывать протекцию слизистой оболочке толстой кишки, которая является барьером от чужеродных агентов, таких как инфекции, бактерии, токсины, инородные тела, чужеродные белки и т. д. При язвенном колите повреждение слизистой оболочки характеризуется сниженным количеством антимикробных пептидов и лимфоидной инфильтрацией, что в свою очередь было вызвано активацией аутоиммунного процесса [120].

У пациентов с язвенным колитом воспаление приводит к распаду комплекса ядерного фактора и перемещению свободного ядерного фактора в ядро, где последний активирует экспрессию генов, отвечающих за иммунный ответ. Гены, ответственные за ранний воспалительный ответ, кодируют ИЛ-1b, ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), молекулу межклеточной адгезии – 1 (ICAM-1), Т-клеточный рецептор α и молекулы МНС II класса [121].

Поскольку в ходе раннего воспалительного ответа активируется экспрессия генов, кодирующих цитокины – низкомолекулярные белковые молекулы, обеспечивающие процесс межклеточных коммуникаций клеток иммунной системы, российские и зарубежные авторы изучают корреляцию их уровня с активностью воспаления. В последние годы в ряде работ зарубежных и отечественных ученых продемонстрирована важная роль цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-12 в развитии язвенного колита [10, 33, 41, 91, 121]. Kany S. et al (2019) считают, что большое патогенетическое и диагностическое значение при всех аутоиммунных заболеваниях имеет определение уровня цитокинов [91].

Доказано, что цитокины занимают ключевую роль в патогенезе язвенного колита, в основном они синтезируются в клетках эндотелия и лейкоцитах. Все больше внимания уделяется теории синтеза и определению уровня цитокинов в различных фазах заболеваний [10, 121]. Так как основная выработка цитокинов осуществляется во время воспалительной реакции клетками, активными при воспалении (лейкоцитами, нейтрофилами, моноцитами, макрофагами и т. д.), существование связи между активностью язвенного колита и уровнем цитокинов не вызывает сомнения [10, 33, 91, 121]. Также доказано, что для определения формы и степени тяжести ЖК можно использовать другие показатели клеточного и гуморального иммунитета. Так, Dusanov A.D. и Mamurova N.N. (2020) в своей работе подчеркнули важность оценки уровня естественных клеток-киллеров для диагностики ВЗК [75].

С учетом того, что при аутоиммунном заболевании развивается системное воспаление, его патофизиологические процессы требуют более глубокого изучения. Для этого ряд авторов охарактеризовал белковые компоненты слизистой оболочки толстой кишки, такие как окклюдины, клаудины и соединительные молекулы адгезии. Окклюдины по своей основной функции обеспечивают сцепление соседних клеток; с одной стороны, они связаны между собой за счет гидрофобных внеклеточных петель,

а с другой – они связаны с цитоплазматическими белками и цитоскелетом внутри клетки. Клаудины отвечают за барьерную функцию, и их утрата приводит к дегидратации клеток [10, 79]. Соединительные молекулы адгезии отвечают за процесс межклеточной адгезии и экстравазацию лейкоцитов через клетки эндотелия [65, 100].

С другой стороны, изучение патоморфологических процессов показало, что непатогенная микрофлора толстой кишки не является причиной возникновения язвенного колита. Однако в работах многих ученых доказано, что кишечная микрофлора влияет на патогенез ВЗК [14, 27, 82]. Еще одно направление исследований – клиническая оценка кишечной микробиоты и коррекция дисбиоза у пациентов с ЯК [2, 3, 19, 32, 45, 110].

Также, в последнее время развиваются персонализированный подход к выбору схемы лечения. Так, авторы Парфенов А.И. и Князев О.В. предложили генотипирование для выбора персонализированной терапии язвенного колита. Генетические исследования можно использовать для определения риска осложнений у больных с ВЗК и подбора лекарственных препаратов [45].

Учитывая выраженность метаболических расстройств при язвенном колите вследствие диареи, токсемии, выраженных катаболических процессов, изучение данной темы актуально. Marcil V., Levy L. и др. (2019) в своем исследовании нутриционного статуса у детей и взрослых с ЯК выявили часто встречающуюся мальнутрицию с дефицитом жирных кислот, витаминов и фолатов у обеих категорий пациентов [103]. Schreiner P. и др. в своей статье отмечают, что дефициты более выражены у пациентов с активным заболеванием [118]. Согласно публикации Чернышевой Т.Е. и др. (2020) для больных с ЯК характерен стеатогепатоз [58].

Дефицит витаминов при ЯК включает в себя дефицит витамина D3. Ученые Осиков М.В., Yamamoto E., Jørgensen T.N. изучали влияние приема витамина D3 на различные показатели иммунного статуса, которые оказывают воздействие на развитие ЯК [41, 127]. Авторы пришли к выводу, что введение

витамина D₃ при ЯК улучшает исходы, так как позволяет проводить профилактику остеопороза. Также доказано, что витамин D₃ и его рецептор, который особенно активен в кишечнике, отвечают за регуляцию воспаления, влияют на пролиферацию клеток, барьерную функцию и иммунитет [64].

Этиология язвенного колита до настоящего момента до конца не раскрыта, в связи с чем патогенетическая терапия продолжает постоянно дискутироваться. Ряд авторов (Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Луговкина А.А.) раскрывают суть аутоиммунной теории в своих работах; также учеными были рассмотрены другие теории возникновения ВЗК [10, 29, 33]. Суть вирусной этиологии неоднозначна, считается, что вирусы или бактерии, активизирующие иммунную систему, либо аутоиммунные нарушения запускают аутоиммунный процесс, что дает нам возможность объединить вирусную и аутоиммунную теории в одну, так как они неразрывно связаны. Также существует генетическая теория этиологии язвенного колита; ученые полагают, что для ЯК характерно наличие изменений в хромосоме 6 [10, 31]. Еще один фактор патогенеза ЯК – микроваскулярная дисфункция, развивающаяся из-за снижения образования NO в эндотелии сосудов микроваскулярного русла, на которую может влиять аргиназная активность [87]. Есть данные о нарушении метаболизма бутирата при ЯК [62].

На сегодняшний день в механизме развития язвенного колита уделяется все большее внимание нарушениям со стороны нейроэндокринной системы в комплексе с другими пусковыми механизмами. Многочисленные исследования подтверждают роль нейронов, регулирующих работу кишечника, как модификаторов иммунного ответа [42].

Таким образом, механизмы развития ЯК многообразны – проводятся исследования генетических и иммунных маркеров заболевания, патогенеза повреждения слизистой оболочки и влияния микробиоты. Многие исследователи выделяют в качестве основы патогенеза ЯК иммунные нарушения, особенно связанные с уровнями цитокинов. Согласно выводам

ученых, на развитие ВЗК может влиять нарушение барьерной функции слизистой оболочки, связанное с клаудинами.

Благодаря изучению различных теорий возникновения язвенного колита, а также глубокое изучение патогенеза позволяет совершенствовать тактику лечения.

1.2. Лечение тяжелого течения язвенного колита

Лечение язвенного колита проводится различными патогенетически обоснованными схемами. Основной компонент их направлен на коррекцию воспалительных и иммунных реакций, что связано с этиопатогенетическими особенностями, отраженными в основных теориях.

Учитывая многообразие механизмов развития язвенного колита и его клинических проявлений, авторами предлагались различные схемы лечения основного заболевания. Поскольку количество и тяжесть осложнений ЖК тоже многообразны, были предложены разные схемы терапии этих осложнений [8, 18, 30, 33, 72].

В настоящее время препаратами первой линии терапии язвенного колита считаются препараты 5-АСК [17]. При отсутствии их эффекта, выраженной аллергической реакции или при наличии осложнений назначаются глюкокортикоиды.

При тяжелых формах ЖК используются в основном глюкокортикостероиды (ГКС) и генно-инженерные препараты. Авторы российских клинических рекомендаций предлагают в качестве терапии первой линии для купирования тяжелой атаки ЖК препараты ГКС. Доза подбирается эквивалентная преднизолону из расчета от одного до двух миллиграммов на килограмм массы тела, при большой массе тела ее возможно снизить до 1,5 мг/кг. После трех дней терапии оценивают состояние пациента; если оно стабилизируется, лечение продолжают до семи дней с возможным продлением при клиническом улучшении. В таком случае внутривенное введение ГКС проводят до полной стабилизации, потом переводят пациента на пероральную терапию преднизолоном со снижением дозы по 5–10 мг в 5–7 дней [4]. Если в течение первых трех дней клиническая картина ухудшается, авторы зарубежных и российских рекомендаций предлагают ставить вопрос об оперативном лечении. Согласно исследованию, Sahu P., Kedia S., Vuyyuru S.K. (2021), риск колэктомии через три дня интенсивной терапии повышается у

пациентов с частым стулом более 8 раз в день и повышенным уровнем СРБ более 45 мг/л [120]. В качестве альтернативы колэктомии предлагается «терапия спасения» в дополнение к курсу ГКС – инфликсимаб в дозе 5 мг/кг в рамках индукционного курса на 0, 2 и 6-й неделе или циклоспорин внутривенно по 2–4 мг/кг в течение семи дней. Эффект лечения оценивается через семь дней, в случае неэффективности рекомендуется оперативное вмешательство.

Авторы зарубежных клинических рекомендаций по лечению язвенного колита обращают внимание на биологическую терапию, основываясь на анализе рандомизированных контролируемых клинических исследований. Основные препараты ГБП, одобренные и рекомендованные специалистами, – инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб, устекинумаб, а также таргетные иммуносупрессоры тофацитиниб и упадацитиниб [1, 76, 97, 107, 115]. В качестве препаратов первой линии предпочтительнее внутривенные инфликсимаб и ведолизумаб. Для отдельных пациентов с нетяжелым колитом удобнее адалимумаб, который они могут вводить самостоятельно. Тофацитиниб рекомендуют только в случаях непереносимости или неэффективности препаратов первой линии. Российские ученые также предлагают биологическую терапию для лечения ВЗК [40, 52, 53]. У пациентов, которым раньше не вводили биологические препараты, рекомендуется инфликсимаб или ведолизумаб. Парфенов А.И. и Князев О.В. (2018) отмечают, что на эффективность и концентрацию генно-инженерного препарата могут влиять индивидуальные особенности организма пациента: масса тела, прием иммуномодуляторов, наличие антител к препаратам, уровень альбумина и активность заболевания. Поэтому при подборе дозы необходимо учитывать и эти факторы.

Одна из проблем генно-инженерной терапии – резистентность, при которой требуется повышение дозы лекарства либо отмена лечения из-за отсутствия эффекта [45]. Также нам встретилось исследование потенциальной

эффективности комбинации генно-инженерных препаратов с мезенхимальными стромальными клетками костного мозга (МСК). Специалисты предполагают, что их можно комбинировать с генно-инженерными препаратами и иммуносупрессорами. Исследования показали, что такая терапия снижает интенсивность воспаления и ускоряет гистологическую ремиссию ЯК [45].

Например, Князев О.В. с коллективом авторов опубликовали статью, в которой сравнивали уровень маркеров воспаления и гистологической ремиссии у пациентов, получавших только адалимумаб, МСК и их комбинацию. Показано, что комбинированная биологическая противовоспалительная терапия способствует достижению гистологического улучшения, а в некоторых случаях и гистологической ремиссии у пациентов с тяжелым течением ЯК [18, 19, 20, 21, 94].

По современным стандартам цель лечения ЯК – достижение эндоскопической и клинической ремиссии. Клиническая ремиссия включает в себя стабилизацию состояния и нивелирование симптомов, эндоскопическая касается заживления слизистой оболочки [1, 19, 108, 124]. Эффективные маркеры для неинвазивной диагностики ЯК, в том числе оценки ремиссии, – фекальный кальпротектин, фекальный лактоферрин, неоптерин, один из простых маркеров – соотношение нейтрофилов/лимфоцитов и лимфоцитов/моноцитов [9, 102].

Диссертационная работа Головенко А.О. в 2016 году была посвящена предикторам эффективности терапии при тяжелой атаке язвенного колита. В группе получавших инфликсимаб и ГКС были изучены пациенты, которым была проведена колэктомия на фоне терапии инфликсимабом, и те, кому не потребовалась операция, были получены значительные различия. Пациентам, чей индекс массы тела (ИМТ) составил в среднем $19,4 \text{ кг/м}^2$, была проведена колэктомия, а средний ИМТ пациентов, избежавших операции, составил $23,3 \text{ кг/м}^2$, что может напрямую доказывать необходимость коррекции

питательного статуса при тяжелой атаке язвенного колита, так как вес влияет на эффективность лечения биологическими препаратами. Также в работе достоверно доказано, что сниженный уровень альбумина влияет на эффективность биологической терапии. Таким образом, следует корректировать его у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита [13, 45].

На эффективность терапии также влияет такой фактор, как приверженность лечению. От него зависит скорость достижения и длительность ремиссии, частота госпитализаций. Так как больные ЯК должны принимать поддерживающее лечение пожизненно, от соблюдения ими врачебных рекомендаций напрямую зависит исход лечения, особенно частота рецидивов. Согласно исследованию, Князева О.В. и Парфенова А.И., чаще всего пациенты некорректно принимают глюкокортикостероиды и системные иммуносупрессоры. Также на приверженность влияет подробное информирование больных о необходимости терапии и модификации образа жизни [44].

Стратегии лечения ЯК дискутируются в зависимости от патогенетического механизма, клинической картины и индивидуальных особенностей организма. В последние годы главенствующее место в терапии ВЗК, особенно тяжелых форм, занимает биологическая терапия, воздействующая на воспалительные цитокины. Остается актуальным и применение ГКС как эффективного и традиционного средства в лечении аутоиммунных заболеваний.

1.3. Нутриционный статус при воспалительных заболеваниях кишечника

Белково-энергетическая недостаточность у пациентов с ЯК встречается в 85% случаев, говорится в результатах исследования Marcil V. (2019) [103], и в 70–80% по данным Барановского А.Ю., Назаренко Л.И. (2011) [6, 36]. Российские авторы предлагают частое питание небольшими порциями. Продукты следует выбирать механически и химически щадящие, с высоким содержанием белка. Грубую клетчатку рекомендуют ограничить. Витаминный состав рациона также играет роль в характере течения ЯК. Например, фолиевая кислота повышает эффективность препаратов 5-АСК. Исследования показали, что нутриционная поддержка в сочетании с медикаментозной терапией уменьшает симптомы ЯК. Например, согласно данным из Японии, корректное питание в сочетании с лечением инфликсимабом улучшало состояние пациентов в течение двух лет после его начала. Зарубежные авторы отмечают, что одна из самых эффективных диет для больных с ЯК – безуглеводная. Пациентам предлагают исключить все крупы, сладости и подсластители, кроме меда, а также молочные продукты, кроме твердых сыров и ферментированных йогуртов. Эксперты, однако, утверждают, что схемы нутриционной поддержки не могут быть едиными, их необходимо персонализировать, а существующих исследований недостаточно, чтобы разработать четкие рекомендации по диетотерапии при ЯК [24, 33, 84, 99, 101].

Изучение данного подхода может явиться основой для эффективной помощи пациентам с тяжелым течением язвенного колита, так как в большинстве случаев прогноз при ЯК относительно благоприятный, в том числе при усилении коррекции нутриционного статуса. Кроме того, многие пациенты специально избегают многих продуктов, чтобы снизить симптомы ЯК [69, 104]. Согласно исследованию, De Vries J.H.M. et al (2019), 59% пациентов с ВЗК считают, что нутриционная коррекция так же или даже более эффективна, чем лекарственная терапия; при лечении 69% пациентов

отметили, что диета влияет на улучшение клинической картины ВЗК сильнее, чем медикаменты [74].

Актуальность этого направления обусловлена частотой встречаемости и тенденцией к росту тяжелых форм ЯК с выраженными нутриционно-метаболическими нарушениями [118].

В описании клинических проявлений язвенного колита [43, 103] наряду с такими симптомами, как болевой синдром, железодефицитная анемия, лихорадка, могут присутствовать водно-электролитные нарушения, признаки белково-энергетической недостаточности и др. При этом зачастую нутриционные нарушения являются весьма значимыми. В обзоре Hill R.J. также отмечается характерное для детей с воспалительными заболеваниями кишечника снижение веса [86].

Так, коллектив авторов в 2008 году описал характерную потерю массы тела более чем у половины пациентов с ЯК, гипоальбуминемию, встречающуюся от 25 до 50% случаев, анемию у 66% больных и у подавляющего большинства – дефицит железа, витамина D, фолиевой кислоты, цианкобаламина, а также ионов кальция, магния, калия, меди и цинка [50]. На основании этих данных авторы предложили возможные варианты белково-энергетических нарушений с учетом дефицитов белка, жировой ткани и белка в скелетно-мышечной ткани, а также запасов белка в организме в целом. Это позволило оценить метаболические нарушения.

Согласно публикации, Ratajczak A.E. и Rychter A.M., при ЯК развивается остеопороз, который связан с дефицитом кальция и витамина D3 [113]. Авторы Ratajczak A.E., Rychter A.M., Zawada A. приводят данные о распространенности гипоальбуминемии средней и тяжелой степени – 17–24% и о том, что у больных язвенным колитом отмечается потеря белка со стулом. В 15% случаев у больных ЯК обнаруживается дефицит цинка и повышение уровня меди [113]. В другом исследовании авторы привели данные о том, что при активном ЯК с частыми рецидивами анемия развивается в 40% случаев

[58]. Marcil V. и др. (2020) сообщают о том, что у 74% пациентов с ВЗК возникает анемия, часто ассоциированная с дефицитом железа, который отмечается у 36–90% больных. Недостаток витамина В12 встречается у 19,4% взрослых пациентов, чаще у больных с активным заболеванием; дефицит фолатов у 2,6% может быть связан с диетой, плохим усвоением или конкурентным ингибированием при лечении определенными препаратами. В работе делается акцент на то, что больным ЯК необходима длительная питательная поддержка [103]. Дефициты макро- и микронутриентов при ВЗК связаны с нарушением эпителиального транспорта на фоне патологического процесса, считает Ghishan F.K. [83].

Ряд исследователей отмечает, что дефицит фолиевой кислоты связан с повышенным риском малигнизации, так как кислота обладает защитным действием от рака и дисплазии высокой степени у пациентов с длительным течением язвенного колита [114]. Также авторы считают, что дефицит фолатов может быть связан с увеличением заболеваемости артериальной и венозной тромбоэмболией и наблюдается при ЯК, поэтому возможно состояние гиперкоагуляции, так как фолиевая кислота и витамин В12 являются важными кофакторами и в метаболическом пути гомоцистеина-метионина [12, 85].

Что касается витаминной недостаточности, то стоит отметить, что в большинстве работ авторы отмечают сниженный уровень А, С и Е витаминов и β -каротина [103, 113, 121].

Имеются сведения и о тенденции к снижению уровня селена при ЯК. Таким образом, актуальность темы обусловлена еще и довольно часто встречающимися нутриционными нарушениями при осложненном ЯК [96]. Подобные метаболические осложнения требуют в ряде случаев специализированных и индивидуально подобранных программ терапии с включением в них нутриционной поддержки.

Известно, что в большинстве случаев заболевания ЯК современная терапия может контролировать лишь его течение, достигая в большинстве

случаев различной по длительности ремиссии. Однако от 25 до 30% больным язвенным колитом в связи с неэффективностью консервативной терапии и метаболическими нарушениями все же необходимо оперативное лечение. Техника операции зависит от исходного состояния пациента и осложнений. Вмешательство рекомендуют проводить как можно раньше, чтобы снизить риск летального исхода и последующих осложнений [61]. При этом авторы утверждают: риск тяжелого течения язвенного колита, сопровождающегося нутриционными расстройствами различной выраженности, требующими коррекции, выше. По другим данным систематического обзора М. Fumery и др. (2017), кумулятивный риск оперативного лечения в течение 5–10 лет после установления диагноза у пациентов с ЯК составляет 10–15% [80]. Согласно обзорам, проведенным после 1990 года, 56% операций было выполнено пациентам с резистентным к медикаментозной терапии ЯК [80].

По мнению некоторых авторов, всем пациентам с нутриционной недостаточностью показана нутриционная поддержка и предоперационная нутриционная подготовка, так как она значительно снижает частоту осложнений и затраты на лечение [28, 60]. Но стоит отметить, что до настоящего момента нет четкого представления о влиянии иммунопитательных смесей на течение заболевания, а также связи между использованием иммуносупрессивных смесей при язвенном колите с другими компонентами терапии (например, при гормонорезистентных формах и т. д.).

Учитывая распространенность нутриционной недостаточности при воспалительных заболеваниях кишечника, проявляющуюся дефицитом витаминов, минералов, снижением ИМТ, анемией, гипоальбуминемией и т. д., вопрос нутриционной поддержки пациентов с ЯК очень актуален. Согласно современным представлениям, питание влияет на клиническую картину заболевания, качество жизни больных, осложнения и смертность.

1.4. Оценка и терапия нутриционных нарушений у пациентов с язвенным колитом

Оценка нутриционного статуса может проводиться как по общепринятым антропометрическим параметрам, так и с помощью специфичных маркеров для диагностики нутриционной недостаточности. Перспективным дополнением к методам измерения антропометрических параметров служит биоимпедансный анализ состава тела, который основан на измерении активного и реактивного сопротивления. В теле человека активным сопротивлением обладают клеточные и внеклеточные жидкости, а реактивным сопротивлением – оболочка клетки. Таким образом, мы можем изучить состояние клеток и общее состояние организма человека, а также скорость обмена веществ. Один из параметров в биоимпедансной оценке состава тела – фазовый угол (ФУ), который позволяет оценить степень катаболизма [73, 105]. Он указывает на сдвиг фазы переменного тока относительно напряжения, который отражает состояние клеточной мембраны. Если фазовый угол от $7,8^\circ$ и выше, это говорит о высоком метаболизме и отсутствии катаболизма. Повышенный риск нутриционных нарушений определяется в интервале фазового угла $4,4^\circ < \text{ФУ} < 5,4^\circ$, а высокий риск нутриционных нарушений – при значениях фазового угла менее $4,4^\circ$ [38, 39]. Ряд исследований по уровню фазового угла прогнозировали показатель смертности при онкологических заболеваниях [63, 81, 112].

В российских публикациях нам встретился подробный обзор Николаева Д.В. и Щелыкалиной С.П. о медицинской интерпретации и применении фазового угла в медицинской практике. Биоимпедансный анализ состава тела используется в медицинской практике для оценки катаболизма у пациента с хроническими заболеваниями. В работе представляют референсные значения фазового угла, по которым можно судить о гиподинамии, катаболизме или нормальном обмене. Для оценки метаболических процессов можно

использовать фазовый угол, и что именно снижение его до показателей менее $4,4^\circ$ свидетельствует о выраженном катаболическом сдвиге у пациента [39].

Активная клеточная масса (АКМ) позволяет оценить метаболизм, который основан на энергетическом обмене веществ в тощей массе у пациента.

АКМ в соотношении с внеклеточной массой – чувствительный маркер для оценки нутриционного статуса пациентов, получающих диализную терапию [38, 116].

Другой метод оценки нутриционного статуса – с помощью специфических маркеров, а именно цитруллина сыворотки крови, он может помочь в оценке функционального резерва тонкой кишки после оперативного вмешательства [25, 26, 54]. Активное функциональное состояние кишечника проявляет себя полноценной возможностью усвоения нутриентов тонкой кишкой. Оценка цитруллина сыворотки крови, синтезируемого энтероцитами, позволяет оценить функциональное состояние тонкой кишки у пациентов с тяжелым течением язвенного колита.

Цитруллин – это аминокислота, продуцируемая преимущественно энтероцитами тонкой кишки. Он синтезируется в энтероцитах из глутамина и выходит в кровоток в виде «скрытой» формы аргинина, что позволяет обойти потребление аргинина в печени; затем цитруллин снова превращается обратно в аргинин в почках. При воспалении слизистой оболочки кишечника количество энтероцитов значительно уменьшается и уровень цитруллина тоже снижается. Именно это позволяет считать цитруллин биомаркером массы энтероцитов, а значит, и абсорбционной способности кишечника [25, 26].

Был проведен ряд исследований для оценки уровня плазменного и сывороточного цитруллина как маркера воспаления слизистой оболочки кишечника. Было показано, что низкие уровни цитруллина в сыворотке крови соответствуют тяжелому повреждению слизистой оболочки кишечника у пациентов, получавших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Кроме того, установили, что уровень цитруллина сыворотки уменьшался во время лучевой терапии, коррелируя с выраженностью воспаления слизистой оболочки кишечника [51].

Ввиду наличия часто встречающихся метаболических нарушений при ЯК ряд авторов рекомендует в структуре лечения данной патологии проводить обязательную поддерживающую терапию нутриционного статуса с помощью самых различных технологий и препаратов. Некоторые авторы при недостаточности питания при обострении язвенного колита рекомендуют дополнительные питательные смеси. Исследователи считают, что для восстановления показателей нутриционной недостаточности могут использоваться как сбалансированные, так и частично расщепленные питательные смеси [23, 24].

Для коррекции дисбиоза ученые предлагают при необходимости использовать препараты для деконтаминации патогенной и условно-патогенной микрофлоры, так как при ЯК повышается активность анаэробной микрофлоры – клостридий, фузобактерий, эубактерий, особенно гемолитических штаммов [3, 37].

Клинические рекомендации по нутриционной поддержке в целях потенцирования восстановительных возможностей кишечника при язвенном колите, предлагаемые Ткаченко Е.И., Ивановым С.В., Жигаловой Т.Н., Ситкиным С.И. (2008), содержат мнение о необходимости помимо обеспечения пластических и энергетических потребностей создания режима относительного покоя для толстой кишки в целях уменьшения воспалительного процесса [50].

Профессор Meier R. из Швейцарского университета (2013) свидетельствует, что при язвенном колите энтеральное питание является более предпочтительным, чем парентеральное из-за непосредственного воздействия на кишечную лимфоидную ткань [106]. Также он считает, что использование конкретных формул (например, различные липиды) или конкретных

питательных веществ может иметь значение, так как есть некоторые доказательства того, что они могут влиять на иммунную и воспалительную реакцию. При этом автор, с нашей точки зрения, ошибочно считает, что полимерные диетологические смеси являются более полезными, чем олигомерные, которые обычно используются на первом этапе нутриционного лечения. По-видимому, следует учитывать функциональные резервы кишечника, его способность к восстановлению при различной активности ЯК и наличие его осложнений. Именно такую точку зрения обосновывают и японские ученые Joo E., Yamane S., Hamasaki A. [88].

В экспериментальных исследованиях, выполненных на моделях язвенного колита у мышей, проводили энтеральное питание смесью GFO, в состав которой входят глутамин, пищевые волокна и олигосахариды. Язвенный колит вызывали введением в течение пяти дней 2,5%-ного раствора декстрансульфата натрия, разведенного в питьевой воде. Мышам в 1-й группе вводили 0,25 мл смеси GFO, 2-й группе – 20%-ный раствор глюкозы два раза в день в течение 10 дней. Контрольная группа мышей получала обычную питьевую воду. Было показано, что смесь GFO оказывает влияние на слизистую оболочку толстой кишки. При этом потеря массы тела и индекс активности заболевания выявлялся значительно ниже в группе, получавшей GFO, по сравнению с группой, в которой мыши получали только глюкозу. Гистологические данные подтвердили, что воспалительная активность кишечника была значительно ниже у мышей, получавших GFO. Исследователи предполагают, что смесь GFO существенно ингибирует опосредованный декстрансульфатом натрия рост количества мРНК, кодирующей интерлейкин-1 β [88].

Ученые в нутриционное лечение ЯК включают витамин D на протяжении всей терапии стероидами не только для протекции от развития заболеваний костной системы, но и для воздействия на иммунную систему организма [41, 118]. Ранее была доказана взаимосвязь между пищей, которую

мы едим, и риском возникновения язвенного колита [10, 36, 89, 118]. Так, омега-3 ПНЖК оказывают противовоспалительное действие [78]. Омега-6 жирные кислоты влияют на возникновение ВЗК по иному механизму, через метаболизм арахидоновой кислоты за счет снижения производства лейкотриена В4 с провоспалительным действием. Это открывает новые горизонты для оптимизации нутриционной поддержки, что связано со свойствами липидов в рационе питания и их возможностями регулировать воспалительные процессы, так как именно липиды являются основным компонентом клеточных мембран, в том числе мембран лимфоцитов, отвечающих за иммунные ответы [70].

Кроме того, в основе воспаления в патофизиологии ВЗК лежит фактор некроза опухоли (TNF) – α , интерлейкины-1 и 6, которые в ряде случаев могут приводить к росту катаболизма и даже в последующем (при нелеченном ЯК) к анорексии [15, 103, 122]. Парфенов А.И., Крумс Л.М. для выбора тактики нутриционной поддержки предложили учитывать степень тяжести нарушений всасывания, выделив простые для клиники критерии [43]. Первая степень тяжести нарушенного всасывания характеризуется снижением массы тела не более 5–10 кг в течение длительного времени, положительным симптомом «мышечного валика», незначительными качественными проявлениями нарушения питания (выявляемыми при визуальном осмотре). При рентгенологическом исследовании, как правило, изменения в тонкой кишке либо отсутствуют, либо проявляются легкой дискинезией.

Вторая степень тяжести, наблюдаемая, как правило, у 50% больных ЯК, характеризуется дефицитом массы тела свыше 10 кг, более выраженными нарушениями питания, четкими трофологическими изменениями, выраженными клиническими признаками а- и гиповитаминозов, нарушениями электролитного баланса. При рентгенологическом исследовании – отсутствие изменений в тонкой кишке или проявления дискинезии.

Третья степень тяжести – дефицит массы тела также свыше 10 кг, крайне выраженные клинические как качественные, так и количественные нарушения питания: витаминные дефициты, трофологическая недостаточность, анемия, электролитные нарушения и дегидратация. При рентгенологическом исследовании – изменение рельефа слизистой тонкой кишки, клинически значимые нарушения моторной функции и тонуса кишечника.

Автор приводит схему нутриционной терапии в зависимости от степени кишечной недостаточности. В дальнейшем было доказано, что более углубленной оценки и трактовки нутриционных нарушений, тактики их коррекции можно достичь, учитывая степень тяжести ЖК и степень метаболических нарушений. При этом тяжесть пациента учитывают, как правило, по АРАСНЕ II, активность ЖК – по шкале Рахмелевич [23, 24].

Авторы рекомендаций ESPEN (2020) утверждают, что дополнительное пероральное питание показано пациентам с ВЗК только при явных признаках недостаточности питания, дефиците микро- и макронутриентов, а собственно парентеральные препараты с аминокислотами, жирами не используются в качестве терапии первого выбора при лечении ВЗК у взрослых [68].

В исследовании С.В. Иванова о применении в качестве дополнительного питания энтеральных смесей при воспалительных заболеваниях кишечника могут улучшать нутриционный статус пациентов, так как за счет питания увеличиваются энергетические запасы организма. В работе даны практические рекомендации, в соответствии с которыми пациентам в фазу обострения показано дополнительное пероральное питание около 500 килокалорий в день продолжительностью не менее двух недель, но не уточнены ни фаза, ни протяженность поражения, ни течение самого заболевания. Также в рекомендациях указывается необходимость назначения пациентам иммуноактивных смесей, а именно глутамина [16]. Другие авторы также отмечают улучшение питательного статуса больного и снижение активности заболевания при применении специализированного питания [86].

Несмотря на различные рекомендации, к настоящему моменту выработаны некоторые стандартные подходы к проведению нутриционной реабилитации пациентов после перенесенных тяжелых атак ЯК или оперативных вмешательств по поводу его осложнений.

При рассмотрении технологий лечения и нутриционной поддержки ЯК можно заметить, что в них практически не входят рекомендации по парентерально-энтеральной коррекции, нет четких схем ее применения с учетом метаболических нарушений. Перечисленными моментами и определяется актуальность дальнейших исследований в области восстановления обменных нарушений и нутриционного статуса при тяжелом течении ЯК.

С одной стороны, вполне определен необходимый минимальный диагностический и медико-экономический стандарт, который включает лабораторные и инструментальные методы диагностики, консультации специалистов (хирурга, онколога), лечение (кортикостероиды, микроклизмы с преднизолоном, антибиотики, солевые растворы, витаминотерапия, дезинтоксикационная терапия, парентеральное питание, белковые кровезаменители, препараты, нормализующие кишечную флору, ферменты, вяжущие средства, препараты 5-АСК, антациды, адсорбенты, препараты железа). Имеется и отечественный стандарт оказания нутриционной поддержки (приказ Минздрава от 05.08.2003 № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» с изменениями на 26 апреля 2006 года) [48], в котором определена необходимость создания бригады нутриционной поддержки в стационаре, в которую должны быть включены анестезиолог-реаниматолог, гастроэнтеролог, терапевт, хирург. С другой стороны, в эти стандарты не включены объем и точная схема проведения нутриционной коррекции. Профессор Луфт В.М. из лаборатории клинического питания СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе приводит приказ Минздрава от

21.12.2012 № 1343, который вообще не включает нутриционную поддержку как составную и обязательную часть паллиативной помощи больным на всех этапах ее оказания [34]. Таким образом, ряд позиций в отношении даже организации нутриционной реабилитации при ЯК по-прежнему не определен. Схемы нутриционной поддержки остаются несовершенными.

Значительное число работ посвящено осложнениям ЯК (кровотечениям, перфорациям и др.). Парфенов А.И., Князев О.В. (2018) [45] считают, что сложности лечения ЯК обусловлены, с одной стороны, возможной резистентностью организма больного к лечению, с другой – побочными эффектами препаратов и их непереносимостью пациентами. В этой ситуации нутриционная поддержка, как правило, способствует потенцированию действия лекарственных препаратов и в некоторых случаях – уменьшению симптомов [90]. Однако тактика их сочетанного использования до настоящего момента также не определена.

Так, противоречивы заключения в отношении определения функциональных возможностей кишки при различной степени тяжести ЯК по усвоению различных нутриентов. Оценке эффективности нутриционной поддержки при язвенном колите посвящены исследования различных авторов. Так, в рекомендациях ESPEN подчеркивается, что у больных ВЗК необходимо регулярно оценивать состояние и определять дефициты различных макро- и микронутриентов [68, 77].

Недостаточность белка и энергии приводит к гуморальному и клеточному иммунодефициту, воздействуя на кишечник в виде снижения барьерной функции слизистой оболочки, и в итоге приводят к изменению функциональности слизистой и более высокому риску заражения из-за бактериальной транслокации [101], что в свою очередь снижает функциональный резерв кишечника.

К настоящему моменту также предложены методики для изучения, пути оптимизации процессов усвоения нутриентов в кишке, то есть заложены

фундаментальные основы для оптимизации нутриционной поддержки при различных патологиях. Комплексная питательная поддержка включает в себя [28, 46, 47] парентеральное питание, осуществляющееся внутривенно в периферические или центральные вены. Используются препараты аминокислот, жировые эмульсии, водно-электролитные и углеводные растворы в зависимости от потребностей пациента и для компенсации энергетического и пластического компонента. Дополнительно вводятся витамины, как комплексные, так и отдельные формы (С, В и т. д.). Энтеральное питание осуществляется путем введения белково-энергетического продукта непосредственно в желудок или кишечник. Принято считать, что энтеральное питание наиболее физиологичное в связи с тем, что задействован весь желудочно-кишечный тракт, а с помощью адаптированных белково-энергетических растворов можно добиться быстрого восстановления моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, энергетических резервов и питания в целом у пациента. Для энтерального питания применяют: специализированные пищевые, мономерные электролитные, элементные и полуэлементные смеси, полимерные сбалансированные, модульные белково-энергетические продукты, в том числе и направленного действия [5, 28, 35, 55, 56, 57].

Отдельное внимание следует уделить теории, согласно которой пациентам с тяжелым и осложненным течением язвенного колита требуется полное парентеральное питание, но такие авторы, как Triantafillidis J.K., Papalois A.E. (2014) и коллектив авторов Salinas H., Dursun A., Konstantinidis I., Nguyen D., Shellito P., Hodin R., Bordeianou L. (2012) развеивают данный миф, приводя исследования, доказывающие неэффективность восполнения питательных веществ, минуя желудочно-кишечный тракт, у людей, и рекомендуется использовать энтеральное обычное естественное питание максимально, насколько позволяет состояние больного, и лишь дополнительно для покрытия потребностей в энергии и белке использовать парентеральное питание. В таких случаях частота осложнений у пациентов

после колэктомии была меньше, чем у пациентов, находящихся на полном парентеральном питании [117, 123].

Не до конца изучена оптимизация самой тактики нутриционной поддержки при лечении ЯК на основе прогнозирования течения заболевания.

Решение вопросов появления новых технологий нутриционной поддержки, таким образом, может обеспечить профилактику и снижение количества осложнений язвенного колита.

Нутриционная поддержка больных ЯК – важный компонент лечения данного заболевания. Истощение одновременно висцерального и соматического пула белка встречается, как правило, при тяжелых обострениях ЯК, которые не удастся купировать. При тяжелом течении язвенного колита целесообразно применять парентерально-энтеральную коррекцию по строго определенной схеме, заключающейся в подборе НП в зависимости от степени выраженности ЯК и от специфики патологии. Так, профессор Л.Н. Костюченко (2012) в своей книге подчеркивает, что при резистентности к кортикостероидам не следует назначать иммуноактивные питательные среды. При средней и тяжелой степени на фоне ослабления двигательной функции ЖКТ рекомендуются химусоподобные составы смесей [24].

Нужно понимать, что достаточно сложна оценка эффективности нутриционной поддержки отдельно, так как наряду с полноценной нутриционной поддержкой пациент получает основную терапию направленного действия по язвенному колиту.

Однако для парентерального питания применяются иммунонейтральные, не влияющие на иммунную систему, или, наоборот, иммуноактивные смеси, что противоречит основной терапии язвенного колита, которая направлена на снижение иммунного ответа и подавление его.

Существует целый спектр белковых смесей для дополнительного питания. Так, нам известно, что для парентерального питания существуют, как отдельные растворы аминокислот, жировых эмульсий, углеводов, так и

системы «три в одном», содержащие в себе все необходимое и способные покрыть суточную потребность в калориях, энергии. Данные смеси отличаются друг от друга как по объему, так и по составу, различные смеси могут иметь в себе дополнительно жировой компонент, например, состоящий преимущественно из оливкового масла.

Для энтерального введения существует множество смесей иностранного и российского производства. В соответствии с классификацией, для нутриционной поддержки в настоящее время можно выделить следующие виды растворов для энтерального питания, опираясь на Национальное руководство по парентеральному и энтеральному питанию (2023): стандартные, полуэлементные смеси, модульные, смеси направленного действия [42]. Стандартные смеси содержат все необходимые макро- и микронутриенты в соответствии с суточными потребностями организма. Они используются в большинстве клинических ситуаций, когда имеются показания для энтерального питания, за исключением выраженных нарушений пищеварения и всасывания нутриентов, а также органной патологии (печеночной, почечной и др.). Полуэлементные смеси включают в себя также полностью сбалансированные нутриенты, в которых белки представлены в виде расщепленных молекул (пептидов и аминокислот), данные смеси актуальны при нарушении всасывания питательных веществ. Модульные смеси содержат обычно лишь один компонент (белок, липиды, углеводы) или отдельные аминокислоты, регуляторы метаболизма. Все эти смеси могут быть использованы как в качестве основного питания, так и в качестве дополнительного питания в рамках нутриционной терапии у пациента, но стоит отметить, что также существуют смеси направленного действия, подобные смеси предназначены для коррекции нутриционных расстройств с учетом недостаточности органов, лимитирующих усвоение нутриентов. Так, при печеночной дисфункции стоит использовать смесь, в основе которой полноценные белки из бобов какао; при наличии у пациента

сахарного диабета стоит применять специализированные смеси со сниженным содержанием углеводов.

Однако не все эти составы подходят для использования при ЯК. Если смеси с противовоспалительным эффектом, действующие преимущественно в кишечнике, например, олигомерная смесь с ТНФ- α , в большинстве случаев обладают положительным эффектом, то специальные составы иммуностимулирующего действия строго противопоказаны при язвенном колите в связи с его аутоиммунной этиологией.

К настоящему моменту существуют питательные смеси специального назначения, которые подходят для пациентов с язвенным колитом. Что касается составов для перорального и энтерального питания – иммунонейтральные, иммуносупрессивные сипинговые смеси, которые применимы при воспалительных заболеваниях кишечника, однако четкая тактика их дозирования до конца не разработана. Группа исследователей в своей статье пишут лишь о необходимости добавлять 600 ккал смеси в день пациентам с язвенным колитом, но при какой активности язвенного колита и как длительно, не уточнено (2008) [50].

В литературе также дан ряд рекомендаций по диете при воспалительных заболеваниях кишечника, обычно даются рекомендации с исключением клетчатки, увеличением потребления свежих фруктов и овощей [5].

Так как у больных с язвенным колитом имеет место ускоренная перистальтика и многократная диарея, им рекомендуются диеты Low fiber, то есть с исключением волокон и грубой клетчатки [33, 126]. Также есть данные об эффективности средиземноморской диеты при воспалительных заболеваниях, но требуется больше исследований, чтобы рекомендовать ее пациентам с ЯК [119, 125]. Существуют также натуральные продукты и растения, обладающие иммуносупрессивным эффектом, которые можно было бы использовать в структуре смесей иммуносупрессивного эффекта. Нам встретились травы, обладающие иммуносупрессивным эффектом, например,

белладонна, зверобой, крапива, но эффект от данных растительных продуктов труднодоказуем.

Таким образом, вопрос о тактике комплексного лечения и восстановления нутриционного статуса при язвенном колите тяжелого течения до конца не изучен, тема остается актуальной по настоящее время в связи с отсутствием подробных схем комплексного применения нутриционных препаратов в реабилитации пациентов с тяжелым течением язвенного колита.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

В основу работы положены результаты обследования 309 больных язвенным колитом, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ (ЦНИИ гастроэнтерологии) с 2014-го по 2017 год. В аналитическую группу включены 122 пациента с ЯК тяжелого течения, которые соответствовали критериям включения.

Критерии включения:

- 1) пациенты, страдающие язвенным колитом, доказанным клинически, эндоскопически и морфологически, не моложе 18 лет;
- 2) добровольное согласие пациента.

Критерии невключения:

- 1) пациенты с неverified воспалительным заболеванием толстой кишки;
- 2) пациенты со злокачественными новообразованиями толстой кишки, в том числе на фоне длительно протекающего воспалительного заболевания кишечника;
- 3) беременные и кормящие женщины с воспалительными заболеваниями толстой кишки.

Критерии исключения:

- 1) больные с фульминантной и сверхтяжелой атакой ЯК;
- 2) осложненное течение язвенного колита, требующее оперативного вмешательства (токсическая дилатация толстой кишки, перфорация толстой кишки);
- 3) пациенты, которым проведено оперативное вмешательство, связанное с осложнением язвенного колита;
- 4) пациенты с подтвержденными аллергическими реакциями на энтеральное и парентеральное питание.

Исходя из разработанных критериев «включения» и «исключения», мы включили в исследование и проанализировали результаты лечения больных ЯК по дизайну, представленному на рисунке 2, которые были распределены на группы с учетом проводимой терапии.

Больные с тяжелым течением язвенного колита были распределены на следующие группы (таблица 1), с учетом оптимизированной терапии и вида нутриционной поддержки:

1-я группа (n = 37) – больные с тяжелым течением ЯК, которые получали гормональную терапию и нутриционную поддержку по стандартной схеме;

2-я группа (n = 38) – больные с тяжелым течением ЯК, которые получали гормональную терапию и нутриционную поддержку по модифицированной схеме;

3-я группа (n = 25) – больные с тяжелым течением ЯК, которые получали биологическую терапию, гормональную терапию и нутриционную поддержку по стандартной схеме;

4-я группа (n = 22) – больные с тяжелым течением ЯК, которые получали биологическую терапию, гормональную терапию и модифицированную нутриционную поддержку.

Таблица 1. Общая характеристика больных ЯК (n = 122)

Показатель	Группы больных			
	1-я группа (n = 37)	2-я группа (n = 38)	3-я группа (n = 25)	4-я группа (n = 22)
Пол				
Мужчины, чел.	25 (67,6%)	21 (55%)	16 (64%)	15 (68%)
Женщины, чел.	12 (32,4%)	17 (45%)	9 (36%)	7 (32%)

Средний возраст больных составлял $43,3 \pm 1,4$ года, что является социально значимым фактором, так как это пациенты работоспособного возраста. Большинство пациентов – мужчины n = 75 (61,5%), женщин было меньше n = 47 (38,5%).

Современная клиническая классификация язвенного колита учитывает распространенность процесса, выраженность клинических и эндоскопических проявлений, характер течения заболевания.

По протяженности процесса различают: проктит (поражение ограничено прямой кишкой), левосторонний колит (поражение распространяется до левого изгиба толстой кишки, включая проктосигмоидит) и тотальный колит, включая тотальный ЯК с ретроградным илеитом (поражение распространяется проксимальнее левого изгиба толстой кишки).

По характеру течения заболевания: молниеносная форма, острая форма (первая атака, впервые выявленный колит), хроническая рецидивирующая форма (с повторяющимися обострениями, не чаще 1 раза в 6 месяцев), непрерывная форма (рецидив ЯК более одного раза в течение года).

Таблица 2. Характеристика больных ЯК в зависимости от протяженности поражения кишечника и характера течения

Характеристика больных	Группы больных							
	1-я группа (n = 37)		2-я группа (n = 38)		3-я группа (n = 25)		4-я группа (n = 22)	
Протяженность поражения кишечника								
	Абс.	Доля , %	Абс.	Доля , %	Абс.	Доля , %	Абс.	Доля , %
Проктит	–	–	–	–	–	–	–	–
Левосторонний колит	9	24,3	14	36,8 *	7	28	5	22,7 **
Тотальный колит	28	75,7	24	63,2 *	18	72	17	77,3 **
Течение заболевания								
	Абс.	Доля , %	Абс.	Доля , %	Абс.	Доля , %	Абс.	Доля , %
Острое	–	–	–	–	–	–	–	–
Хроническое рецидивирующее	29	78,4	28	73,7 *	12	48	10	45,5 **
Хроническое непрерывное	8	21,6	10	26,3 *	13	52	12	54,5 **

* $p > 0,05$ – при сравнении 1-й с 2-й группой.

** $p > 0,05$ – при сравнении 3-й с 4-й группой.

Распределение больных язвенным колитом по протяженности поражения кишки в группах было следующим (таблица 2).

Согласно нашим данным клинико-эндоскопического обследования, преобладающее количество больных язвенным колитом имело тотальное поражение толстой кишки – тотальный колит установлен у 28 больных (75,7%) 1-й группы, у 24 (63,2%) больных 2-й группы, у 18 больных (72%) в 3-й группе и 17 больных (77,3%) в 4-й группе; левостороннее поражение в 1-й группе было у 9 (24,3%), в 2-й – у 14 (36,8%), в 3-й группе у 7 человек (28%), в 4-й группе у 5 человек (22,7%); в 1, 2, 3 и 4-й группах больных с проктитом не было.

По характеру течения заболевания пациенты распределились следующим образом (таблица 2): в 1-й группе у 29 человек (78,4%) наблюдалось хроническое рецидивирующее течение, а непрерывное было у 8 (21,6%) пациентов. В 2-й группе хроническое рецидивирующее течение наблюдалось у 28 человек (73,78%), а хроническое непрерывное – у 10 человек (26,3%). В 3-й группе у 12 человек (48%) – хроническое рецидивирующее течение, у 13 человек (52%) – хроническое непрерывное течение. В 4-й группе 10 человек были (45,5%) с хроническим рецидивирующим течением, а 12 человек – с хроническим непрерывным течением (54,5%). Степень тяжести течения язвенного колита оценивается по критериям тяжести Truelove - Witts. Критериями тяжести язвенного колита определили частоту стула в сутки, наличие крови в кале, лихорадку, тахикардию, снижение массы тела, а также лабораторные показатели – уровень гемоглобина, СОЭ, лейкоцитов, СРБ, наличие гипопротейнемии и гипоальбуминемии (таблица 3). Клиническая оценка тяжести состояния пациентов проводилась нами согласно индексу Мейо (таблица 4) и была использована в работе. Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder применяется для оценки эндоскопической активности ЯК (таблица 5).

Таблица 3. Критерии тяжести язвенного колита

Критерии	Степень тяжести		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Частота стула в сутки	<i>Менее 4</i>	<i>4–8</i>	<i>9 и более</i>
Кровь в кале	<i>Небольшая</i>	<i>Умеренная</i>	<i>Значительная</i>
Лихорадка	<i>Отсутствует</i>	<i>Ниже 38°C</i>	<i>Выше 38°C</i>
Тахикардия	<i>Отсутствует</i>	<i>Менее 90 в минуту</i>	<i>Более 90 в минуту</i>
Снижение массы тела	<i>Отсутствует</i>	<i>До 5%</i>	<i>5% и более</i>
Гемоглобин	<i>Более 100 г/л</i>	<i>90–100 г/л</i>	<i>Менее 90 г/л</i>
СОЭ	<i>Норма</i>	<i>Ниже 30 мм/час</i>	<i>Более 30 мм/час</i>
Лейкоцитоз	<i>Отсутствует</i>	<i>Умеренный</i>	<i>Высокий</i>
СРБ	<i>Норма</i>	<i>2 нормы</i>	<i>Более 2 норм</i>
Гипопротеинемия	<i>Отсутствует</i>	<i>Незначительная</i>	<i>Выраженная</i>

Таблица 4. Тяжесть атаки согласно Индексу активности язвенного колита (индекс Мейо)

Значение индекса	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Частота стула	Обычная	На 1–2/день больше обычной	На 3–4/день больше обычной	На 5/день больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Легкая ранимость (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная ранимость (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная ранимость (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние

Тяжесть атаки язвенного колита устанавливается по сумме баллов: 0–2 – ремиссия (при этом оценка параметров ректального кровотечения и эндоскопического состояния слизистой = 0 баллов); 3–5 – легкая атака ЯК; 6–9 – среднетяжелая атака ЯК; 10–12 – тяжелая атака ЯК.

Таблица 5. Классификация язвенного колита в зависимости от эндоскопической активности (по Schroeder)

0 баллов	Норма или неактивное заболевание
Минимальная активность 1 балл	Легкая гиперемия, смазанный сосудистый рисунок. Легкая контактная ранимость
Умеренная активность 2 балла	Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, умеренная контактная ранимость, эрозии
Выраженная активность 3 балла	Спонтанная ранимость, изъязвления

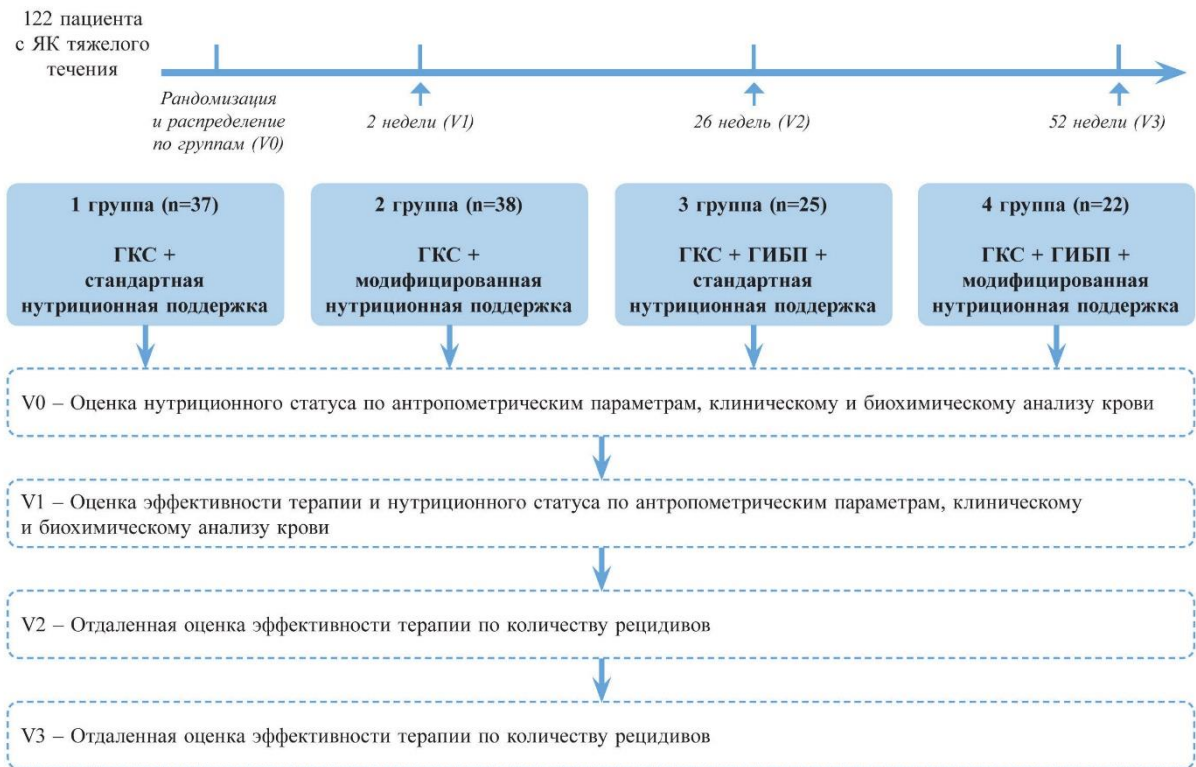


Рисунок 1. Дизайн исследования (n = 122)

Всем пациентам проводилась: оценка активности язвенного колита по индексу Мейо, оценка нутриционного статуса с учетом антропометрических параметров, клинические и биохимические анализы крови. В дальнейшем в точке контроля V1 через 11 ± 2 дня всем пациентам оценивали эффективность терапии со стандартной нутриционной поддержкой и модифицированной. Также для отдаленной оценки эффективности схем нами были оценены точки V2 (через 26 недель) и V3 (через 52 недели) (представлено на рисунке 1).

2.2. Методы исследований

2.2.1. Методики оценки клинического статуса

Обследование пациентов проводили в соответствии со стандартом ведения стационарного больного, начиная со сбора жалоб, сбора анамнеза заболевания и анамнеза жизни больного. Всем больным ЯК проводили стандартные лабораторные исследования:

– *Общий анализ крови.* Проведение на аппарате Olympus в лаборатории ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ – гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты, нейтрофилы, эозинофилы, СОЭ.

– *Биохимический анализ крови.* Определение количества циркулирующего белка, альбумина, натрия, калия, кальция, магния, хлора, железа, АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина, цитруллина, С-реактивного белка, мочевины и креатинина крови выполнялось с помощью стандартных традиционных методик. За референсные значения лабораторных показателей были приняты усредненные данные из лаборатории ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.

– В копрограмме оценивались частицы непереваренной пищи, наличие лейкоцитов и слизи, мышечных волокон, соединительной ткани, крахмала, жира, растительной клетчатки (в лаборатории использовались общеизвестные методы: ксантопротеиновая реакция, реакция с раствором Люголя, реакция с Суданом III, реакция с нильской синью, нагревание с серной кислотой).

– Анализ кала на скрытую кровь проводился пробой Грегерсена (бензидиновая проба). Несколько капель раствора наносят на мазок кала, растертого на предметном стекле. При наличии крови окрашивание появляется через несколько секунд, обычно не позднее чем через две минуты, цвет получается от зеленовато-синего до темно-синего, по результатам теста можно судить о положительной или отрицательной пробе, то есть о наличии или отсутствии скрытой крови в кале.

2.2.2. Инструментальные методы обследования

Всем больным проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию, колоноскопию с множественной биопсией, рентгенологическое исследование тонкой кишки и компьютерную томографию (для дифференциальной диагностики) традиционными методами.

При эндоскопической оценке особое внимание уделялось состоянию слизистой оболочки толстой кишки, протяженности поражения, контактной кровоточивости, наличию гиперемии, эрозий, язв, гноя. Оценка степени активности язвенного колита выполнялась по известной общепринятой шкале Мейо (таблица 4), учитывающей частоту дефекаций и кровопотерю, эндоскопическую оценку состояния толстой кишки и общую оценку состояния больного. Индекс может меняться от 0 до 12 баллов. Интерпретация индекса активности: от 0 до 2 баллов – ремиссия или минимальная активность, 3–5 баллов – легкая степень активности язвенного колита, 6–10 баллов – средняя степень и более 11–12 баллов – тяжелая степень активности. Шкала оценки состояния слизистой, используемая в индексе Мейо оболочки по Schroeder, представлена ранее в таблице 5, которая позволяет оценить эндоскопическую активность ЯК.

2.2.3. Оценка нутриционного статуса

В отношении нутриционного статуса использовались общеизвестные методики. Оценка степени выраженности электролитных нарушений, оценка дефицита циркулирующего белка, гемоглобина, альбумина, оценка трофологического статуса по визуальным и антропометрическим данным.

Волевические нарушения и степень выраженности электролитных нарушений также определяли общеизвестными методиками. Дефициты циркулирующего белка, гемоглобина, альбумина плазмы крови определяли

традиционными биохимическими методами и верифицировали с помощью биоимпедансного метода анализа состава тела. Оценка трофологического статуса проводилась по визуальным и антропометрическим данным.

Индекс массы тела (ИМТ) определялся по формуле Кетле: $I = M/h^2$, где M – масса тела человека в килограммах, h – рост в метрах в квадрате.

Полученный ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) сопоставлялся с табличным нормативом (таблица 6), что позволяло уточнить степень гипотрофии.

Таблица 6. Соматометрические критерии трофологического статуса (цит. по Луфту В.М., Костюченко А.Л., 2002)

Нутриционный статус	ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$
Нормальное питание	19,5–24,9
Пониженное питание	18,5–19,4
Гипотрофия:	
1-й степени	17,0–18,4
2-й степени	15,0–16,9
3-й степени	< 15,0
Повышенное питание	25,0–29,9
Ожирение:	
1-й степени	30,0–34,9
2-й степени	35,0–39,9
3-й степени	> 40,0

При дополнительной оценке нутриционного статуса с целью уточнения антропометрических данных: окружность плеча (ОП) в сантиметрах, толщина кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ) в миллиметрах. Измерение ОП проводилось на уровне средней трети плеча слегка согнутой руки с помощью сантиметровой ленты, измерение КЖСТ проводилось с помощью калипера. Оценка полученных параметров проводилась на основании отклонения толщины КЖСТ от нормы. Далее проводился расчет окружности мышц плеча (ОМП) в сантиметрах по формуле:

$$\text{ОМП (см)} = \text{ОП (см)} - 0,314 \times \text{КЖСТ (мм)},$$

где ОМП – окружность мышц плеча;

ОП – объем плеча;

КЖСТ – толщина кожно-жировой складки над трицепсом.

По вышеперечисленным антропометрическим показателям можно было быстро предположить степень нарушения питания, используя известные данные (таблица 7).

Таблица 7. Антропометрические параметры для определения степени нарушения питания (по Костюченко А.Л., Железному О.К., Шведову А.Г., 2001)

Показатель	Пол	Степень недостаточности питания			
		норма	легкая	средняя	тяжелая
ИМТ, кг/м ²		18,5–24,9	18,4–17,0	16,0–16,9	< 15,9
КЖСТ, мм	м	10,5–9,5	9,5–8,4	8,4–7,4	< 7,4
	ж	14,5–13,0	13,0–11,6	11,6–10,1	< 10,1
ОП, см	м	29,0–26,0	26,0–23,0	23,0–20,0	< 20,0
	ж	28,0–25,0	25,0–22,5	22,5–19,5	< 19,5
ОМП, см	м	25,7–23,0	23,0–20,4	20,4–18,0	< 18,0
	ж	23,4–21,0	21,0–18,8	18,8–16,4	< 16,4

Для верификации всех вышеперечисленных параметров использовали биоимпедансный анализ состава тела, который выполняли на аппарате АВС-01 «МЕДАСС» (рисунок 2).



Рисунок 2. Аппарат АВС-01 «МЕДАСС» для проведения биоимпедансного анализа состава тела

Биоимпедансный анализ состава тела (БИА) позволяет оценить изменения в составе тела у человека. Таким образом, мы можем изучить состояние клеток и общее состояние организма человека, а также скорость обмена веществ.

Данный метод позволяет более углубленно изучить метаболизм у пациентов с хроническими заболеваниями. В том числе с использованием нутриционной поддержки у пациентов с тяжелым и осложненным течением язвенного колита.

Таблица 8. Характеристика параметров, определяемых биоимпедансным анализом для оценки нутриционного статуса

Параметр	Оценка нутриционного статуса
ЖМТ	Выявление дефицита жировой массы тела
%ЖМТ	Оценка дефицита жировой массы тела
БМТ	Выявление катаболических сдвигов, белково-энергетической недостаточности
АКМ	Выявление алиментарного дефицита массы тела, выявление белково-энергетической недостаточности
%АКМ	Выявление гиподинамии, начальной стадии белково-энергетической недостаточности
ОВО	Оценка дефицита общей жидкости
ВКЖ	Оценка дефицита жидкости – степени дегидратации, при избытке – показания к коррекции препаратами для снижения онкотического давления
СММ	Дефицит пластического компонента, один из параметров оценки белково-энергетической недостаточности
%СММ	Процент дефицита пластического компонента, один из параметров оценки белково-энергетической недостаточности

По результатам исследования можно оценить фазовый угол (ФУ, °), жировую массу тела (ЖМ, кг), процентное содержание жира в теле (%ЖМТ),

безжировую (тощую) массу (БМТ, кг), активную клеточную массу (АКМ), процентное содержание АКМ в безжировой массе (%АКМ), скелетно-мышечную массу (СММ, кг), процентное содержание скелетно-мышечной массы в безжировой массе (%СММ), удельный основной обмен (УОО, ккал), общую воду организма (ОВО, кг), объем внеклеточной жидкости (ВКЖ, кг) и индекс талия-бедра (ИТБ) (таблица 8).

Проведение исследования пациента осуществляется в положении «лежа», на деревянной кушетке с наложением двух электродов (измерительный и токовый накладывались пациенту на правое запястье: 1-й в месте сочленения суставов, 2-й – дистальнее на 2 см, и правую ногу в области голеностопного сустава: по аналогии 1-й в области сочленения суставов, а 2-й – дистальнее на 2 см.

В специальную программу ABC-01_0362, установленную на компьютере, к которому был подключен аппарат, вводились данные: вес (кг), рост (см), объем талии (см), объем бедер (см) на момент измерения, затем к электродам подключались зажимы (черный – измерительный и красный – токовый), как это показано на рисунке 3.

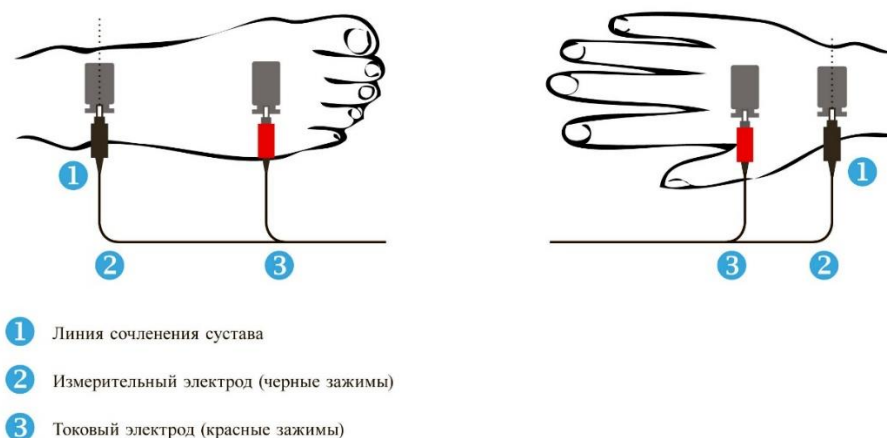


Рисунок 3. Схема расположения электродов на правой руке и правой ноге при проведении биоимпедансного анализа состава тела

Получаемые результаты у каждого конкретного пациента представляются на экране прибора (рисунок 4).

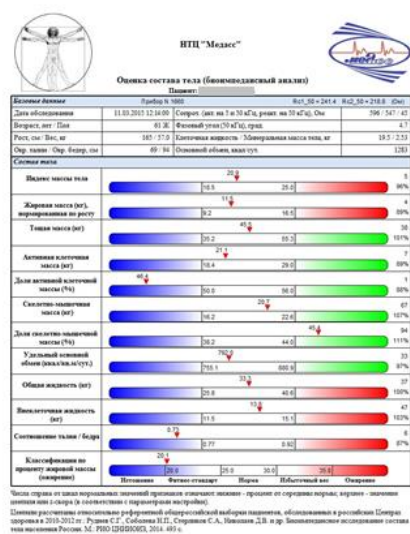


Рисунок 4. Интерфейс при оценке состава тела у пациентки с язвенным КОЛИТОМ

Метод позволяет не только уточнить дефициты белка, энергодефициты, но и выбрать объем нутриционной коррекции.

Использование при этом специально разработанной программы ABC-01_0362 для аппарата ABC-1 «МЕДАСС» для оценки зафиксированных прибором данных позволяет провести автоматизированный анализ полученного результата в сравнении с выборкой пациентов с сохранными характеристиками нутриционного статуса и выявить те отклонения, которые необходимо учесть в программе нутриционной поддержки конкретного больного.

Повышенный риск нутриционных нарушений определяется в интервале фазового угла $4,4^\circ < \text{ФУ} < 5,4^\circ$, а высокий риск нутриционных нарушений – при значениях фазового угла менее $4,4^\circ$ [38, 39].

Значение фазового угла характеризует относительное содержание метаболических активных тканей в безжировой массе тела, при этом низкие

значения можно интерпретировать как высокую вероятность наличия катаболического сдвига, а пониженные значения – как состояние гиподинамии.

Для определения потребностей организма в пластическом и энергонесущем компоненте – белке – были использованы общепринятые методы, для расчета были использованы табличные значения (таблица 9).

Таблица 9. Определение потребности в белке табличным методом

(по Бутрову А.В., Поповой Т.С. и др., 2006)

Потеря массы тела в последние три месяца	Недостаточность питания	Степень катаболизма	Потребность в белке в сутки
< 2%	Нет	Нет	0,8–1 г/кг
2–5%	Легкая	Легкая	1,0–1,5 г/кг
6–10%	Средняя	Средняя	1,2–1,8 г/кг
> 10%	Тяжелая	Тяжелая	1,2–2,0 г/кг

2.2.5. Статистическая обработка материала проведена с использованием программ Statistica 6.0, Excel 2010. Рассчитывали средние величины, стандартное отклонение (σ), все выборки проверялись на нормальность распределения с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Для переменных с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента, при отличном от нормального распределения использовали критерии Манна – Уитни (U) и Вилкоксона (W). Различие считали статистически достоверным при уровне значимости $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа вычисляли коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент корреляции рангов Спирмена (для выборок с распределением, отличным от нормального).

ГЛАВА III. НУТРИЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

3.1. Особенности нутриционного статуса у больных язвенным колитом

Среди 122 больных язвенным колитом среднетяжелое либо тяжелое течение было у 87 пациентов ($n = 87$), средний балл составлял 8,8 у среднетяжелых, а у тяжелых ($n = 35$) 10,4 балла; баллы подсчитывались согласно критериям индекса Мейо. Стоит отметить, что в группе со среднетяжелыми атаками средний балл составлял верхнюю границу нормы. Несмотря на то что по индексу Мейо это определялось как среднетяжелая степень тяжести, все же индекс Мейо приближался в верхней границе, что позволяло оценивать пациентов как тяжелых (таблица 10).

Таблица 10. Распределение больных язвенным колитом с учетом индекса Мейо

Оценка по общей шкале Мейо, абс. (%)				
	1-я группа ($n = 37$)	2-я группа ($n = 38$)	3-я группа ($n = 25$)	4-я группа ($n = 22$)
0–2	–	–	–	–
3–6	–	–	–	–
7–9	28 (75,7%)	28 (73,7%)*	16 (64%)	15 (68,2%)**
10–12	9 (24,3%)	10 (26,3%)*	9 (36%)	7 (31,8%)**

* $p > 0,05$ – при сравнении 1-й и 2-й группы.

** $p > 0,05$ – при сравнении 3-й и 4-й группы.

Таблица 11. Распределение больных язвенным колитом в зависимости от степени тяжести заболевания

Степень тяжести	Группы больных							
	1-я группа ($n = 37$)		2-я группа ($n = 38$)		3-я группа ($n = 25$)		4-я группа ($n = 22$)	
	Абс.	Доля, %	Абс.	Доля, %	Абс.	Доля, %	Абс.	Доля, %
Легкая	–	–	–	–	–	–	–	–
Среднетяжелая	28	75,7	28	73,7	16	64	15	68,2
Тяжелая	9	24,3	10	26,3	9	36	7	31,8

* $p > 0,05$ – при сравнении 1-й и 2-й группы.

** $p > 0,05$ – при сравнении 3-й и 4-й группы.

С учетом индекса Мейо все больные язвенным колитом были также распределены по степени тяжести (таблица 11).

Среднетяжелая форма была диагностирована нами у 71,5% ($n = 87$) больных. Группы больных со среднетяжелой формой язвенного колита были распределены следующим образом: 1-я группа – 28 (75,7%), 2-я – 28 (73,7%), 3-я группа – 16 (64%), 4-я группа – 15 (68,2%) больных ЯК. Тяжелая форма язвенного колита была диагностирована нами у 35 (28,5%) больных: 1-я группа – 9 (24,3%), 2-я – 10 (26,3%), 3-я группа – 9 (36%), 4-я группа – 7 (31,8%) больных ЯК. Тяжелое течение язвенного колита характеризовалось диареей в среднем около 8 раз в сутки, значительным количеством визуально определяемой крови в испражнениях, лихорадкой, тахикардией, снижением артериального давления, анемией, метаболическими нарушениями.

Пациенты с перфорацией и токсической дилатацией толстой кишки в соответствии с дизайном исследования находились в группе исключения, поэтому только пациенты с осложнением язвенного колита в виде кровотечения вошли в исследование для равномерной оценки групп и составили 7,3% ($n = 9$) человек (таблица 12). Поражение скелетно-мышечной массы в среднем встречалось от 7 – 15% у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита и редко встречался увеит, только у двух пациентов (одного из 2-й группы и одного из 3-й группы), в 1-й и 4-й группе пациентов с таким внекишечным проявлением не было.

В соответствии с клиническими рекомендациями пациентам назначали ГКС внутривенно из расчета 2 мг/кг массы тела для достижения терапевтического эффекта, инфликсимаб рассчитывался 5 мг/кг массы тела, первоначально индукционную терапию инфликсимабом однократно в дозе 5 мг/кг, затем препарат вводили в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения и затем каждые 8 недель в течение 12 месяцев.

В 2019 году были введены новые препараты биологической терапии в протокол лечения язвенного колита, однако в когорту пациентов включены пациенты, получающие один препарат инфликсимаб, что обеспечило равномерную выборку. Таким образом, группы были сопоставимы по основным клиническим показателям язвенного колита. Признаки эндоскопической активности ЯК в каждой из них находились в пределах от 8 до 11 баллов. Достоверных различий в группах признаков язвенного колита по этим показателям не выявлено.

Таблица 12. Распределение больных язвенным колитом в зависимости от осложнений заболевания и внекишечных проявлений

Показатель	Группы больных			
	1-я группа (n = 37)	2-я группа (n = 38)	3-я группа (n = 25)	4-я группа (n = 22)
Кишечные осложнения, n (%)				
Перфорация	–	–	–	–
Токсическая дилатация толстой кишки	–	–	–	–
Кровотечение	3 (8,1%)	–	4 (16 %)	2 (9%)
Внекишечные проявления, n (%)				
Артропатии (артралгии, артриты, сакроилеит, псориатический артрит)	7 (18,9%)	8 (21%)	3 (12%)	5 (9%)
Поражение кожи (узловатая эритема, пиодермия, псориаз)	2 (5,4%)	1 (2,6%)	3 (12%)	–
Поражение слизистых (афтозный стоматит)	2 (5,4%)	4 (10,5%)	3 (12%)	3 (13,6%)
Поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит)	–	1 (2,6%)	1 (4%)	–
Поражение печени, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, стеатоз печени	11 (29,7%)	7 (18,4%)	6 (24%)	8 (36,4%)
Поражение скелетно-мышечной системы (остеопороз, остеомалация)	15 (40,5%)	13 (34,2%)	9 (36%)	7 (31,8%)

Всем пациентам был проведен скрининг NRS2002, пациенты распределились следующим образом (рисунок 5). Среди всех пациентов ($n = 122$) у 17% ($n = 21$) индекс нутриционного риска NRS2002 составил 1–2 балла, у 83% ($n = 101$) – 3 балла и более. Скрининг NRS2002 представлен в приложении 1.

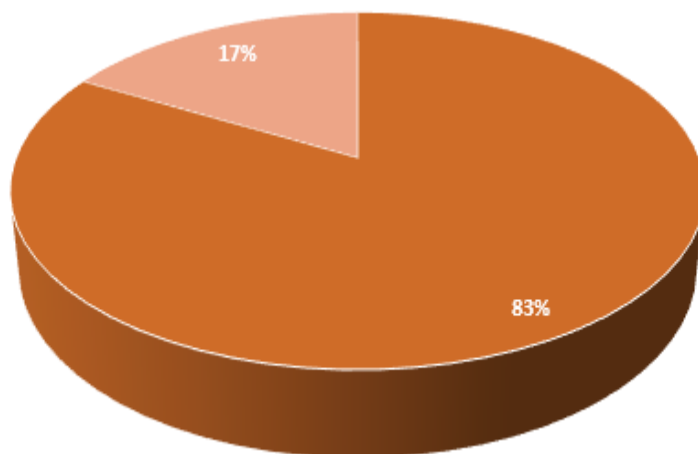


Рисунок 5. Распределение пациентов по результатам скрининга NRS2002 ($n = 122$)

По результатам скрининга NRS2002 больные по группам распределились следующим образом: в 1-й группе у 31 человека (84%) было 3 балла нутриционного риска и у 6 человек (16%) 1–2 балла, в 2-й группе у 33 человек (87%) по результатам скрининга было 3 балла и более и у 5 человек (13%) 1–2 балла, скрининг был 3 балла в 3-й группе у 21 человека (84%) – 3 балла и более и 1–2 балла у 4 (16%), в 4-й группе – у 16 человек (73%) количество баллов было 3 и более и у 6 человек (27%) 1–2 балла, что свидетельствовало об обязательной нутриционной поддержке (таблицы 13, 14).

Таблица 13. Распределение больных по результатам скрининга NRS2002

Количество баллов по скринингу NRS2002	1-я группа (n = 37)		2-я группа (n = 38)	
	Абс.	Доля, %	Абс.	Доля, %
1–2 балла	6	16%	5	13%*
3 и более баллов	31	84%	33	87%*

* $p > 0,05$ – при сравнении 1-й и 2-й группы.

Таблица 14. Распределение больных по скринингу NRS2002

Количество баллов по скринингу NRS2002	3-я группа (n = 25)		4-я группа (n = 22)	
	Абс.	Доля, %	Абс.	Доля, %
1–2 балла	4	16%	6	27%*
3 и более баллов	21	84%	16	73%*

* $p > 0,05$ – при сравнении 3-й и 4-й группы.

При межгрупповом сравнении достоверных различий в риске развития нутриционной недостаточности не выявлено.

Так как в наши исследования включались пациенты с тяжелым хроническим заболеванием, то скрининг не мог составлять 0 баллов, и минимальное количество баллов всегда соответствовало 1 баллу, в дальнейшем больные распределились следующим образом: у большинства было 3 балла и более, что говорило о более выраженных метаболических нарушениях, требующих обязательной нутриционной поддержки.

Оценка антропометрических параметров нутриционного статуса проводилась по параметрам: ИМТ, толщина кожно-жировой складки над трицепсом и объем плеча. Подробные данные представлены в таблицах 15, 16.

Таблица 15. Сравнительная оценка индекса массы тела у наблюдаемых больных с язвенным колитом

Параметр	ИМТ, кг/м ²	Рост, см	Вес, кг
Норма	18,5–24,9		
1-я группа (n = 37)	22,05 ± 0,72 Ниже нормы у 51,4%	172,11 ± 1,47	65,08 ± 2,05
2-я группа (n = 38)	21,77 ± 0,74 Ниже нормы у 52,6%	171,05 ± 1,34	63,73 ± 2,22
3-я группа (n = 25)	22,89 ± 1,25 Ниже нормы у 52,0%	172,56 ± 1,83	68,31 ± 4,11
4-я группа (n = 22)	21,99 ± 1,02 Ниже нормы у 54,5%	172,91 ± 1,69	65,71 ± 3,08

Во всех группах индекс массы тела был практически в пределах нормы, вероятно, это было связано с отеками на фоне терапии и белково-энергетической недостаточности. Межгрупповая достоверность показывала о равномерности групп по индексу массы тела. С учетом этого пациентам были проведены исследования антропометрических параметров тела для уточнения степени нутриционной недостаточности по группам. Сравнение ОП и КЖСТ показало, что среди мужчин и женщин 1-й и 2-й, 3-й и 4-й групп была равномерность групп по индексу массы тела. Таким образом, мы смогли провести исследование стандартной и модифицированной схемы и сравнить

эффективность нутриционной поддержки. Выше на рисунке 2 представлен дизайн исследования. Рандомизация пациентов проводилась слепым методом в 1-й день включения в исследования (V0) в соответствии с критериями включения, указанными ранее.

Распределение по группам получилось равномерным, в дальнейшем сравнивали 1-ю и 2-ю группы, 3-ю и 4-ю группы между собой. В 1-ю группу были включены 37 человек, в 2-ю группу – 38 человек, в 3-ю – 25 человек, 4-ю группу – 22 человека.

Таблица 16. Отдельные антропометрические показатели у больных язвенным колитом тяжелого течения всех групп

Параметр	Норма	1-я группа (м = 25, ж = 12)	2-я группа (м = 21, ж = 17)	3-я группа (м = 14, ж = 11)	4-я группа (м = 15, ж = 7)
КЖСТ, мм	Мужчины 10,5–9,5	Ниже нормы у 68,0%	Ниже нормы у 66,7%*	Ниже нормы у 71,4%	Ниже нормы у 66,7%**
	Женщины 14,5–13,0	Ниже нормы у 33,3%	Ниже нормы у 29,4%*	Ниже нормы у 36,4%	Ниже нормы у 28,6%**
ОП, см	Мужчины 25,7–23,0	Ниже нормы у 36,0%	Ниже нормы у 33,3%*	Ниже нормы у 35,7%	Ниже нормы у 33,3%**
	Женщины 23,4–21,0	Ниже нормы у 50,0%	Ниже нормы у 47,1%*	Ниже нормы у 54,4%	Ниже нормы у 57,1%**

* $p > 0,05$ – при сравнении 1-й и 2-й группы.

** $p > 0,05$ – при сравнении 3-й и 4-й группы.

3.2. Биоимпедансный анализ состава тела как один из методов оценки нутриционной недостаточности у больных язвенным колитом

Графические шкалы содержат границы индивидуально рассчитанных интервалов нормальных значений показателей состава тела.

Справа от каждой графической шкалы расположены значения центильной оценки показателя состава тела относительно российской популяции и значения (в процентах) соответствия показателя середине интервала нормы.

Биоимпедансное исследование проведено у 35 больных (20 мужчин и 15 женщин) язвенным колитом, у всех индекс Мейо был выше 9,8 балла. Для корректной оценки биоимпедансных параметров пациентов анализ проводили только в группе лиц своего пола, так как особенности состава тела у мужчин и женщин разный. В зависимости от возраста масса тела у мужчин изменялась неравномерно, большая часть пациентов из выборки ($n = 11$) имела вес ниже нормы, вес у данных пациентов по результатам расчета располагался ниже 25 центиля; в диапазоне от 25 до 75 центилей, что соответствует норме, были 7 пациентов и лишь некоторые ($n=2$) из представленной выборки в относительно молодом возрасте (от 30 до 45 лет) имели избыточный вес. В выборке женщин пациенты с избыточным весом отсутствовали, 8 пациенток имели вес, соответствующий норме, 7 женщин имели вес ниже нормы (рисунки 6, 7).

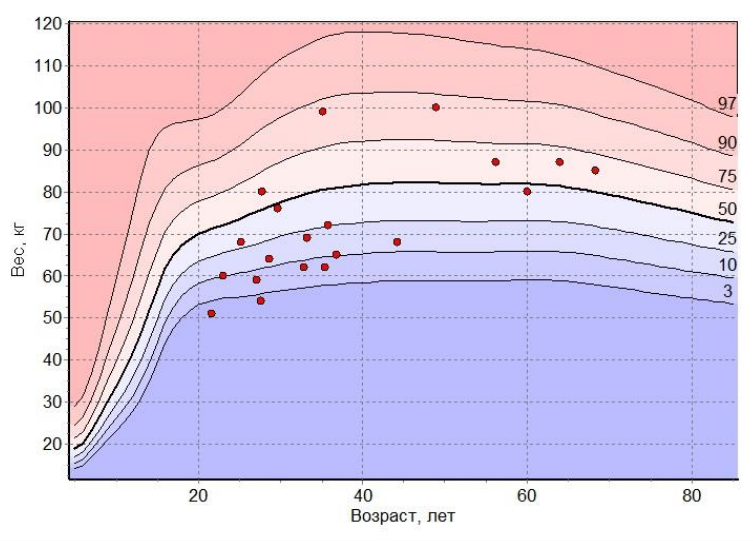


Рисунок 6. Распределение мужчин по весу ($n = 20$)

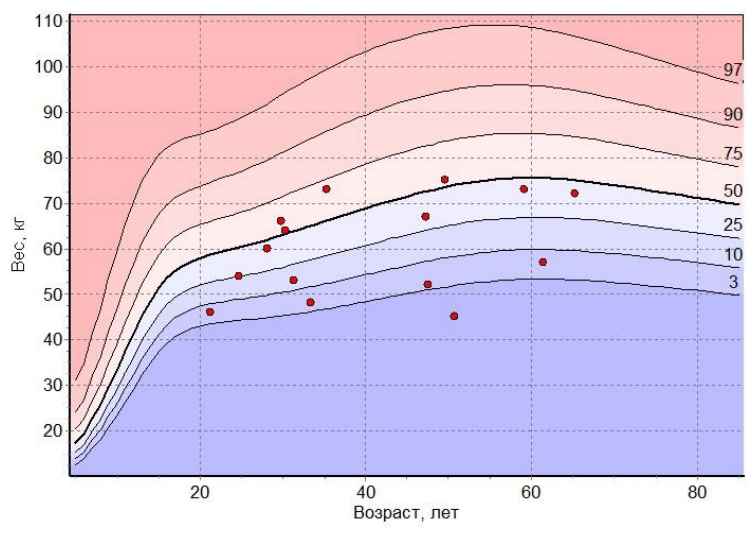


Рисунок 7. Распределение женщин по весу (n = 15)

У большинства пациентов ИМТ находился ниже нормальных значений и встретился у 14 пациентов, ИМТ соответствовал норме у 4 пациентов, а у 2 пациентов ИМТ превышал норму, что, по всей вероятности, связано с приемом стероидных препаратов, а также наличием периферических отеков, которые влияли суммарно на высокий индекс массы тела. Распределились по индексу массы тела пациенты следующим образом: у мужчин – рисунок 8, у женщин – рисунок 9.

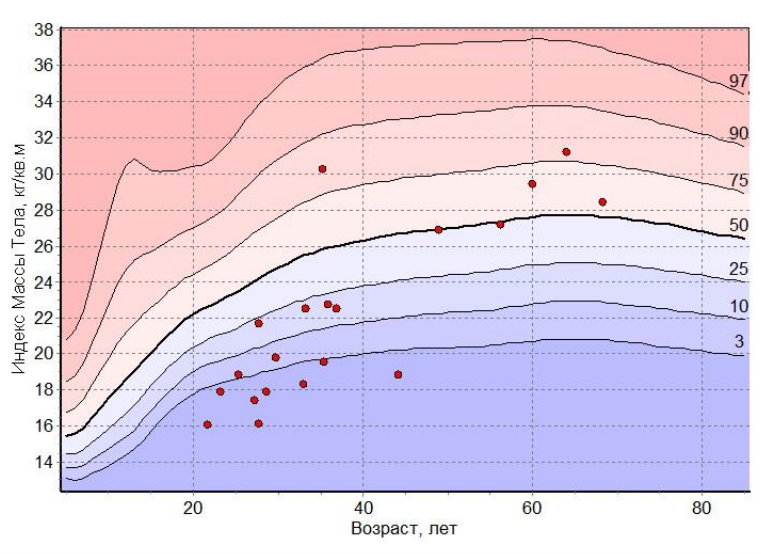


Рисунок 8. Распределение мужчин по индексу массы тела (n = 20)

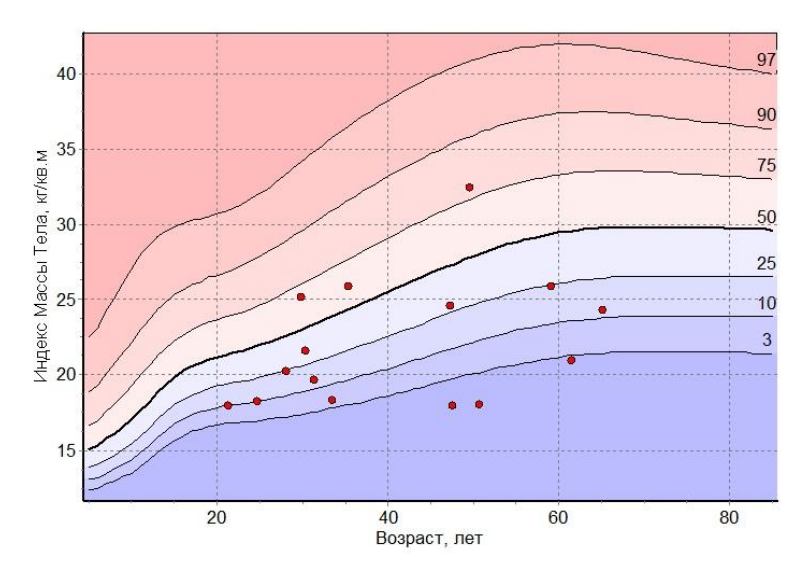


Рисунок 9. Распределение женщин по индексу массы тела (n = 15)

Из представленной выборки (n = 35) подавляющая часть пациентов имела очень низкое содержание жировой массы, то есть истощение наблюдалось у 40% мужчин (рисунок 10). Относительно нормальное содержание жировой массы мы наблюдали у 35% мужчин и 40% женщин. Избыточное содержание жира наблюдалось у 10% мужчин и 26,7% женщин, а сверхизбыточное содержание жировой ткани (ожирение) отмечено у 15% мужчин и 20% женщин (рисунок 10).

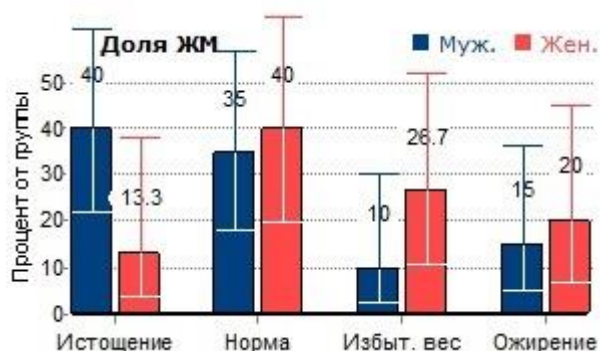


Рисунок 10. Распределение пациентов по доле жировой массы (n = 35)

Оценка тощей массы, определяющая конституционные особенности человека, нутриционные расстройства и дефициты внутриклеточного пластического материала у больных ЯК тяжелого течения, выявила следующие особенности: низкие значения тощей массы встретились у 5% мужчин и у 6,7%

женщин, в остальных случаях (95% мужчин и 93,3% женщин) тощая масса соответствовала норме (рисунок 11).



Рисунок 11. Распределение тощей массы в группе пациентов (n = 35)

Исследование активной клеточной массы, свидетельствующее об интенсивности обменных процессов в структуре белково-энергетической недостаточности, позволило определить связь нутриционной недостаточности с высокой активностью ЯК и воспалительного ответа, что объяснило повышенные потребности организма в пластическом и энергетическом компоненте. Таким образом, в случае выявления низкой активной клеточной массы больному язвенным колитом показано введение дополнительного энтерального или парентерального питания. Несколько сниженная процентная доля АКМ у здоровых людей, как правило, связана с гиподинамией, а в случае наличия тяжелого воспалительного процесса, наблюдаемого нами (рисунки 12, 13) в кишечнике при осложненном ЯК, низкий процент АКМ можно связывать с выраженными катаболическими процессами у рассматриваемой категории пациентов или с отсутствием тенденции к анаболизму.

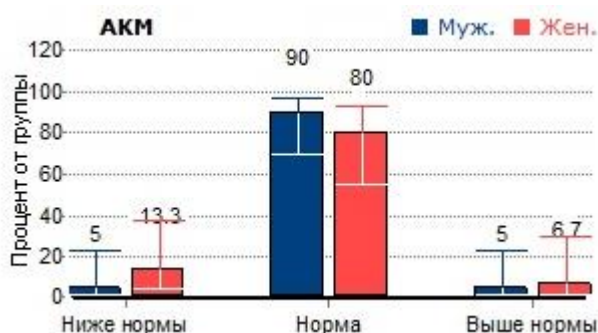


Рисунок 12. Распределение активной клеточной массы в группе пациентов (n = 35)



Рисунок 13. Распределение доли активной клеточной массы в группе пациентов (n = 35)

Подтверждением данного факта являются полученные результаты биоимпедансного исследования фазового угла. В результате исследования показатель ФУ у большинства пациентов (80%) составил менее $5,4^\circ$, у 20% больных фазовый угол был в пределах нормы.

Значения и характеристики фазового угла приведены в таблице 17. Значение угла менее $4,4^\circ$ существенно ниже нормы и характеризует наличие сильных катаболических сдвигов у пациента.

При значении $4,4-5,4^\circ$ есть начальные катаболические сдвиги, которые могут характеризовать белково-энергетическую недостаточность. Значение $5,4-7,8^\circ$ соответствует нормальному метаболизму, однако при изменениях лабораторных показателей или дополнительном снижении скелетно-мышечной массы может классифицироваться как нутриционная недостаточность 1–2-й степени тяжести. Фазовый угол выше $7,8^\circ$ можно расценивать как повышенные значения обмена веществ.

Низкие значения в данном случае характеризуют наличие длительного хронического заболевания, именно язвенного колита высокой активности.

Таблица 17. Корреляционные значения фазового угла и нутриционной недостаточности

Значение		Клинические характеристики
ФУ		
Менее 4,4°	Существенно ниже нормы	Катаболические сдвиги
4,4–5,4°	Ниже нормы	Гиподинамия, начальные катаболические сдвиги
5,4–7,8°	Норма	Норма
Более 7,8°	Выше нормы	Повышенные значения обмена

Исследование ФУ показало: низкие значения ФУ были у 65% мужчин и 53,3% женщин из общей группы пациентов.

У 35% мужчин и 46,7% женщин с ЯК отмечались нормальные параметры фазового угла (рисунок 14).

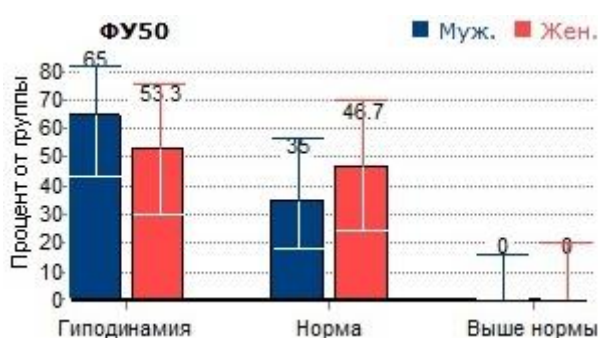


Рисунок 14. Распределение значений фазового угла в группе пациентов (n = 35)

Одним из наиболее важных параметров нутриционного статуса, определяемых биоимпедансным методом, является оценка скелетно-мышечной массы (СММ). Как видно из рисунка 15, у 20% мужчин и 26,7% женщин с ЯК СММ была значительно ниже нормы, что ярко отражало

белково-энергетическую недостаточность и являлось обоснованием к проведению нутриционной коррекции под контролем биоимпедансных параметров состава тела, с учетом показаний нутриционного риска (рисунок 15).

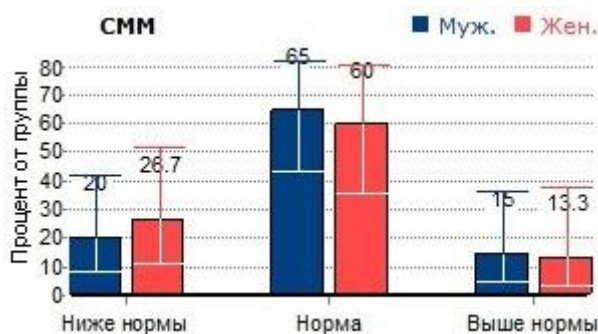


Рисунок 15. Распределение показателей скелетно-мышечной массы в группе пациентов (n = 35)

Таким образом, проведение анализа состава тела у больных язвенным колитом выявило, что при снижении скелетно-мышечной массы ниже нормы, больному целесообразна нутриционная поддержка, программа которой рассчитывалась на основе показателей нутриционного статуса, включающего уточнение дефицитов биоимпедансным методом. Объем нутриционной поддержки может быть скорректирован с учетом значений ФУ: при значениях ФУ ниже нормы начальные проявления катаболической реакции и требует максимального удовлетворения белковых потребностей.

По данным активной клеточной массы (отражает содержание в организме метаболически активных тканей) можно оценить недостаток поступления извне или слабую усвояемость нутриционных препаратов. При обеспечении полноценного поступления нутриционных назначений необходимо более тщательно отслеживать функцию других органов, лимитирующих усвоение нутриентов.

Таким образом, проведение биоимпедансного анализа состава тела позволяет оценить метаболическую активность у пациентов с язвенным колитом тяжелого течения, в том числе по уровню фазового угла.

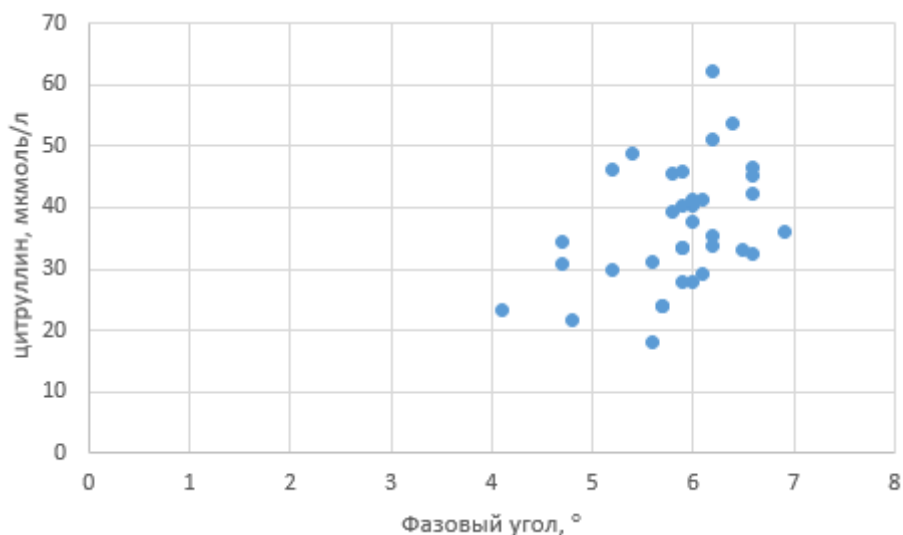
Как уже было сказано выше, одним из показателей функциональной оценки состояния кишечника является цитруллин сыворотки крови. Он был выбран нами как дополнительный маркер оценки нутриционного статуса. Определения уровня цитруллина сыворотки крови, синтезируемого энтероцитами, позволило оценить функциональное состояние тонкой кишки у пациентов с тяжелым течением язвенного колита.

Среди наблюдаемых пациентов с тяжелым течением язвенного колита у 29% ($n = 35$) выявлен высокий индекс Мейо (выше 9,8 балла), отражающий высокий воспалительный фон, способный влиять на состояние эпителия тонкой кишки. Пациентам исследовали уровень цитруллина сыворотки крови, его значение составило $36,1 \pm 10,8$ мкмоль/л, что соответствовало нормальным показателям по данным Кузьминой Т.Н., Костюченко Л.Н., Хавкина А.И. [25, 26, 54].

При более подробном изучении у 29 человек (83%) уровень цитруллина соответствовал норме, что косвенно свидетельствовало о сохраненной функции тонкой кишки, а именно возможности полноценно усваивать пищу и специализированное питание.

Низкий уровень цитруллина был выявлен у 6 человек (17%), среднее значение среди них составило $19,1 \pm 2,3$ мкмоль/л, что нами расценивалось как сниженный функциональный резерв тонкой кишки.

Проведение корреляционного анализа между фазовым углом и цитруллином сыворотки крови позволило выявить положительную корреляционную связь ($r = 0,5$), что отражает влияние на угнетение синтеза аминокислот эпителием тонкой кишки воспалительного процесса и метаболического процесса при тяжелом течении язвенного колита (рисунок 16).



$$r = 0,5$$

Рисунок 16. Корреляция между фазовым углом и цитруллином сыворотки крови у пациентов с тяжелым течением язвенного колита

Полученные результаты на основании скрининга NRS2002 и цитруллина сыворотки крови позволили разработать алгоритм применения дополнительного питания и сопоставить эффективность нутриционной терапии.

Корреляционный анализ между показателями фазового угла и уровнем цитруллина сыворотки крови у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита выявил прямую связь ($r = 0,5$). Это позволяет сопоставлять показатели биоимпедансного анализа и уровня цитруллина, отражающего состояние энтероцитов.

3.3. Оценка эффективности стандартной и модифицированных программ нутриционной поддержки при язвенном колите

Была проведена сравнительная оценка нутриционного статуса 1-й и 2-й, а также 3-й и 4-й группы. Все группы были однородные и равномерные, подробное описание групп в главе «Материалы и методы исследования», что позволяло провести сравнительный анализ.

Таким образом, были применены стандартная для 1-й (n = 37) и 3-й (n = 25) группы и модифицированная схема нутриционной поддержки для 2-й (n = 38) и 4-й (n = 22) группы.

С учетом разделения по группам пациенты 1-й и 3-й группы получали традиционную схему, а 2-й, 4-й – модифицированную схему нутриционной поддержки. Все группы были равнозначные, это позволило провести сравнительный анализ 1-й и 2-й группы, а также 3-й и 4-й группы. Все пациенты получали парентеральное питание: аминокислотные составы + глюкозу 10%, электролиты (препараты кальция, калия по результатам анализа крови), альбумин 20%, витамины группы В, а также основную терапию по язвенному колиту. Подробный состав стандартной и модифицированной схем с учетом терапии, диеты, инфузионной терапии и схемы нутриционной поддержки представлен в таблице 18.

В стандартную и модифицированную схему терапии входила высокобелковая диета, содержащая от 90 до 110 г белка в сутки. Также пациенты получали основную терапию по язвенному колиту и парентеральное питание растворами аминокислот, глюкозы.

Модифицированная схема отличалась от стандартных схем, что в качестве дополнительного питания были добавлены белково-энергетические смеси в объеме 400–600 килокалорий в сутки пациентам с тяжелым течением язвенного колита.

Таблица 18. Стандартная и модифицированная схемы нутриционной поддержки

Стандартная схема лечения	Модифицированная схема лечения
ВБД (включающая 90–110 г белка в сутки)	ВБД (включающая 90–110 г белка в сутки)
Основная терапия	
<p>Базисная терапия</p> <p>Препараты первой линии</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-аминосалицилаты (сульфасалазин, месалазин) • Глюкокортикостероиды • Иммуносупрессоры (азатиоприн) <p>Препараты второй линии</p> <p style="text-align: center;">Биологическая терапия</p>	<p>Базисная терапия</p> <p>Препараты первой линии</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-аминосалицилаты (сульфасалазин, месалазин) • Глюкокортикостероиды • Иммуносупрессоры (азатиоприн) <p>Препараты второй линии</p> <p style="text-align: center;">Биологическая терапия</p>
Нутриционная поддержка	
<p>Парентеральное питание: аминокислотные составы парентеральные + глюкоза 10%, электролиты (препараты кальция, калия по результатам анализа крови), альбумин 20%, витамины группы В</p>	<p>Парентеральное питание: аминокислотные составы парентеральные + глюкоза 10%, электролиты (препараты кальция, калия по результатам анализа крови), альбумин 20%, витамины группы В</p>
	<p>Смеси для перорального приема:</p> <p style="text-align: center;">белково-энергетические смеси (олигомерные/полимерные смеси, в том числе в зависимости от показателей цитрулина сыворотки крови) 400–600 ккал в сутки</p>

Анализ антропометрических параметров больных в динамике (таблицы 19, 20) показал, что ИМТ сохранялся в пределах нормы, однако это может быть связано с наличием белковых отеков на фоне дефицита белка и выраженного катаболизма при тяжелом течении язвенного колита.

После применения стандартной схемы лечения в 1-й и 3-й группах антропометрические параметры практически не изменились, в отличие от 2-й и 4-й группы.

Антропометрические параметры и показатели крови позволили провести комплексную оценку состояния нутриционного статуса пациента с тяжелым течением язвенного колита.

Сравнительная оценка нутриционного статуса пациентов с тяжелым течением язвенного колита среди групп, получавших определенные схемы лечения, позволила оценить эффективность нутриционной поддержки по антропометрическим параметрам. Мы сравнили толщину кожно-жировой складки над трицепсом и объем плеча после лечения стандартной и модифицированной схемой.

Достоверных различий между 1-й и 2-й, а также 3-й и 4-й группами пациентов по толщине кожно-жировой складки над трицепсом и объема плеча между 1-й и 2-й группой, а также между 3-й и 4-й группой на точках контроля измерения V0 и V1 не было.

Полученные данные расценивались как недостаточные различие для оценки эффективности только по антропометрическим параметрам при коротких сроках применения нутриционной поддержки. Именно это определяло необходимость дальнейшего исследования метаболического статуса пациента и требовало применения дополнительных методов оценки эффективности нутриционной поддержки.

Таблица 19. Антропометрические показатели до и после нутриционной поддержки больных язвенным колитом тяжелого течения 1-й и 2-й группы

Параметр	Норма	1-я группа (м = 25, ж = 12)		2-я группа (м = 21, ж = 17)	
		V0	V1	V0	V1
КЖСТ, мм	Мужчины 10,5–9,5	Ниже нормы у 68,0%	Ниже нормы у 24,0%	Ниже нормы у 66,7%	Ниже нормы у 14,3%
	Женщины 14,5–13,0	Ниже нормы у 33,3%	Ниже нормы у 16,7%	Ниже нормы у 29,4%	Ниже нормы у 5,9%
ОП, см	Мужчины 25,7–23,0	Ниже нормы у 36,0%	Ниже нормы у 4,0%	Ниже нормы у 33,3%	Ниже нормы у 0,0%
	Женщины 23,4–21,0	Ниже нормы у 50,0%	Ниже нормы у 8,3%	Ниже нормы у 47,1 %	Ниже нормы у 11,8%

Таблица 20. Антропометрические показатели до и после нутриционной поддержки больных язвенным колитом тяжелого течения 3-й и 4-й группы

Параметр	Норма	3-я группа (м = 14, ж = 11)		4-я группа (м = 15, ж = 7)	
		V0	V1	V0	V1
КЖСТ, мм	Мужчины 10,5–9,5	Ниже нормы у 71,4%	Ниже нормы у 21,4%	Ниже нормы у 66,7%	Ниже нормы у 13,3%
	Женщины 14,5–13,0	Ниже нормы у 36,4%	Ниже нормы у 18,2%	Ниже нормы у 28,6%	Ниже нормы у 14,3%
ОП, см	Мужчины 25,7–23,0	Ниже нормы у 35,7%	Ниже нормы у 7,1%	Ниже нормы у 33,3%	Ниже нормы у 0,0%
	Женщины 23,4–21,0	Ниже нормы у 54,4%	Ниже нормы у 9,1%	Ниже нормы у 57,1%	Ниже нормы у 14,3%

Для оценки клинико-лабораторных показателей у пациентов с тяжелым течением язвенного колита использовался общепринятый индекс Мейо. Сравнение результатов общего анализа крови показало тенденцию к

повышению лейкоцитов, однако это объяснимо приемом гормональной терапии. Кратность забора крови соответствовала двум точкам контроля V0 в 1-й день и V1 – на 11-й \pm 2 дня, оценка клинико-лабораторных параметров по всем группам представлена в таблицах 21, 22.

Таблица 21. Динамика основных клинико-лабораторных показателей на фоне проводимой терапии пациентов с тяжелым течением язвенного колита 1-й и 2-й группы

Параметры, единица измерения	Референсные значения	1-я группа (n = 37)		2-я группа (n = 38)	
		V0	V1	V0	V1
Кратность стула в сутки	–	5–12 раз в сутки	2–4 раза в сутки	4–10 раз в сутки	1–5 раз в сутки
Наличие крови в стуле	–	80%	55%	92%	24%
Общий анализ крови					
Гемоглобин, г/дл	13,2–17,3	10,36 \pm 0,26	11,80 \pm 0,24	10,88 \pm 0,25	12,38 \pm 0,23
Эритроциты, 10 ⁶ /мм ³	4,3–5,7	4,17 \pm 0,08	4,21 \pm 0,10	4,21 \pm 0,07	4,24 \pm 0,06
Гематокрит, %	30–46	34,08 \pm 0,66	34,56 \pm 0,80	34,42 \pm 0,57	34,94 \pm 0,71
Лейкоциты, 10 ⁶ /мм ³	4–9	6,67 \pm 0,58	6,96 \pm 0,76	6,12 \pm 0,64	6,16 \pm 0,62
Лимфоциты, %	19–37	30,21 \pm 1,82	29,35 \pm 1,78	31,72 \pm 1,08	29,37 \pm 1,23
СОЭ, мм/час	3–20	23,32 \pm 3,27	11,46 \pm 1,36	17,82 \pm 2,42	10,26 \pm 1,72
Биохимический анализ крови					
АЛТ, Ед/л	5,0–34,0	23,91 \pm 3,05	29,63 \pm 5,16	18,97 \pm 1,50	19,40 \pm 1,24
АСТ, Ед/л	5,0–31,0	24,50 \pm 2,05	27,35 \pm 2,90	22,05 \pm 1,15	23,26 \pm 1,20
Общий белок, г/л	66,0–87,0	68,64 \pm 1,25	71,58 \pm 1,02	67,96 \pm 1,07	75,77 \pm 0,71* (p = 0,004)
Альбумин, г/л	35,0–52,0	29,16 \pm 0,69	36,10 \pm 0,55	28,61 \pm 0,64	38,16 \pm 0,47* (p = 0,015)
СРБ, мг/л	0–5	32,14 \pm 5,14	9,80 \pm 1,10	33,86 \pm 3,55	6,40 \pm 0,83* (p = 0,027)
Железо, мкмоль/л	10,7–32,2	12,35 \pm 1,53	16,91 \pm 1,61	15,28 \pm 1,28	18,61 \pm 1,06
Калий, ммоль/л	3,5–5,1	4,26 \pm 0,09	4,46 \pm 0,07	4,36 \pm 0,11	4,46 \pm 0,07
Кальций, ммоль/л	2,2–2,7	2,25 \pm 0,04	2,49 \pm 0,06	2,33 \pm 0,04	2,45 \pm 0,03
Натрий, ммоль/л	136,0–146,0	140,42 \pm 0,68	140,22 \pm 1,25	139,19 \pm 1,14	139,22 \pm 1,15
Хлор, ммоль/л	98,0–106,0	103,45 \pm 0,63	105,46 \pm 0,73	103,85 \pm 0,50	104,67 \pm 0,70
Холестерин, ммоль/л	1,4–5,2	4,53 \pm 0,15	4,77 \pm 0,14	5,00 \pm 0,18	5,07 \pm 0,16

* Статистически значимые различия (p < 0,05) при сравнении 1-й и 2-й группы.

Таблица 22. Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне проводимой терапии пациентов с тяжелым течением язвенного колита 3-й и 4-й группы

Параметры, единица измерения	Референсные значения	3-я группа (n = 25)		4-я группа (n = 22)	
		V0	V1	V0	V1
Кратность стула в сутки		3–13 раз в сутки	2–5 раз в сутки	4–11 раз в сутки	2–4 раза в сутки
Наличие крови в стуле		76%	43 %	80%	20 %
Общий анализ крови					
Гемоглобин, г/л	13,2–17,3	11,47 ± 0,30	12,68 ± 0,28	12,01 ± 0,30	13,19 ± 0,26
Эритроциты, 10 ⁶ /мм ³	4,3–5,7	4,36 ± 0,10	4,61 ± 0,29	4,39 ± 0,07	4,42 ± 0,09
Гематокрит, %	30–46	37,63 ± 1,23	36,58 ± 1,20	38,36 ± 1,02	37,76 ± 1,10
Лейкоциты, 10 ⁶ /мм ³	4–9	7,65 ± 0,71	8,17 ± 0,87	8,15 ± 0,92	8,62 ± 0,96
Лимфоциты, %	19–37	30,20 ± 1,41	29,27 ± 1,14	28,33 ± 1,84	27,17 ± 1,86
СОЭ, мм/час	3–20	23,12 ± 4,35	12,16 ± 2,51	19,73 ± 4,28	9,91 ± 1,80
Биохимический анализ крови					
АЛТ, Ед/л	5,0–34,0	18,51 ± 2,15	27,86 ± 3,33	20,72 ± 2,70	18,98 ± 2,31
АСТ, Ед/л	5,0–31,0	22,19 ± 1,75	24,61 ± 1,96	21,95 ± 1,79	24,65 ± 2,01
Общий белок, г/л	66,0–87,0	67,92 ± 1,12	71,09 ± 1,22	68,35 ± 1,13	75,79 ± 1,19* (p = 0,014)
Альбумин, г/л	35,0–52,0	29,80 ± 0,89	36,89 ± 0,60	30,16 ± 0,82	41,29 ± 1,28* (p = 0,020)
СРБ, мг/л	0–5	33,66 ± 4,59	7,56 ± 1,32	32,57 ± 4,68	3,82 ± 0,70* (p = 0,037)
Железо, мкмоль/л	10,7–32,2	13,16 ± 1,54	18,81 ± 1,38	16,15 ± 1,78	19,89 ± 1,29
Калий, ммоль/л	3,5–5,1	4,53 ± 0,12	4,50 ± 0,10	4,31 ± 0,10	4,43 ± 0,08
Кальций, ммоль	2,2–2,7	2,37 ± 0,08	2,60 ± 0,09	2,43 ± 0,05	2,62 ± 0,14
Натрий, ммоль/л	136,0–146,0	138,83 ± 1,64	139,90 ± 1,21	141,82 ± 0,80	142,57 ± 0,80
Хлор, ммоль/л	98,0–106,0	106,95 ± 2,26	105,15 ± 1,55	104,27 ± 0,68	104,50 ± 0,58
Холестерин, ммоль/л	1,4–5,2	4,61 ± 0,22	4,65 ± 0,20	4,85 ± 0,23	4,82 ± 0,20

* Статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении 3-й и 4-й группы.

В ходе проведенного исследования всем пациентам с язвенным колитом тяжелого течения контролировали лабораторные показатели крови: в общем

анализе крови анализировали гемоглобин, эритроциты, гематокрит, лейкоциты, лимфоциты и СОЭ, в биохимическом анализе крови изучали общий белок, альбумин, СРБ, глюкозу, билирубин общий, билирубин прямой, АСТ, АЛТ, ГГТП, альфа амилазу.

Оценка отдельных клинико-лабораторных показателей во всех группах проводилась с учетом эффективности проводимой терапии между 1-й и 2-й группой, 3-й и 4-й группой. Полученные результаты уровня общего белка, альбумина и СРБ представлены на рисунках 17–22.

Достоверная значимость была выявлена между 1-й и 2-й группой после лечения в уровне общего белка в сыворотке крови ($p = 0,004$), также по альбумину ($p = 0,015$), что расценивалось как эффективное лечение мотивированной схемой нутриционной поддержки (таблица 21). Оценивался параметр С-реактивный белок и выявлено достоверное различие на 11 ± 2 дня ($p = 0,037$), что говорило о снижении воспалительной активности и более эффективной терапии у пациентов 2-й группы (рисунки 17, 18, 19).

Также проведена сравнительная оценка параметров общего белка, альбумина и СРБ у пациентов 3-й и 4-й группы на $11\text{-й} \pm 2$ дня (таблица 21). Было выявлено достоверное различие между 3-й и 4-й группой на $11\text{-й} \pm 2$ дня по общему белку ($p = 0,014$) и альбумину ($p = 0,020$), что говорит о большей эффективности модифицированной схемы в сравнении со стандартной у пациентов на биологической терапии с язвенным колитом тяжелого течения. Достоверно в 4-й группе снижался С-реактивный белок ($p = 0,037$) (рисунки 20, 21, 22).



Рисунок 17. Уровень общего белка на фоне проводимой терапии в 1-й и 2-й группах

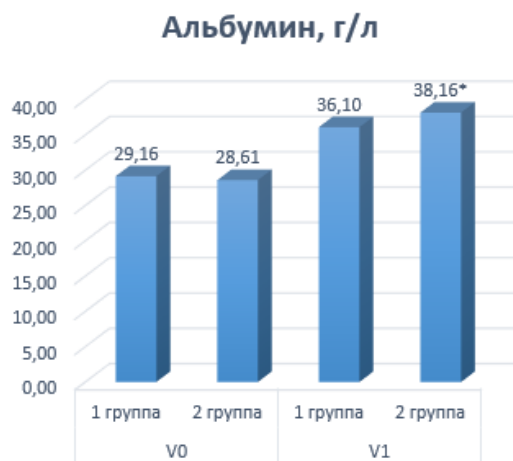


Рисунок 18. Уровень альбумина на фоне проводимой терапии в 1-й и 2-й группах



Рисунок 19. Уровень С-реактивного белка на фоне проводимой терапии в 1-й и 2-й группах



Рисунок 20. Уровень общего белка на фоне проводимой терапии в 3-й и 4-й группах

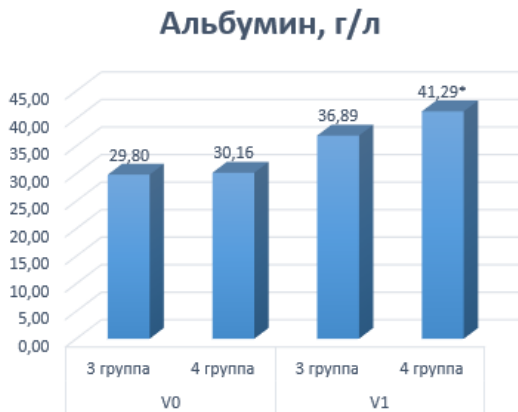


Рисунок 21. Уровень альбумина на фоне проводимой терапии в 3-й и 4-й группах



Рисунок 22. Уровень С-реактивного белка на фоне проводимой терапии в 3-й и 4-й группах

В результате сравнения в группах 2 и 4, где применялась модифицированная схема нутриционной поддержки, у пациентов с язвенным колитом тяжелого течения отмечалось более эффективное лечение.

Нами выявлены достоверные изменения биохимических параметров крови, а именно: общего белка, альбумина и С-реактивного белка. Анализы крови более чувствительны и быстрее изменяются, что позволяет оценить эффективность на ранних этапах нутриционной поддержки.

Таким образом антропометрические параметры ИМТ, толщина кожно-жировой складки и объем плеча не информативны для оценки эффективности нутриционной поддержки при коротких сроках применения и требуют применения дополнительных методов оценки эффективности нутриционной поддержки, в том числе это может быть связано с отечностью ткани на фоне белково-энергетической недостаточности до начала лечения и нутриционной поддержки.

По параметрам биохимического анализа крови нами были получены достоверные результаты до и после применения схем нутриционной поддержки. По уровню общего белка, альбумина и С-реактивного белка была получена достоверная разница ($p < 0,05$), что подтвердило эффективность модифицированной схемы у пациентов на биологической терапии с язвенным колитом тяжелого течения, по сравнению со стандартной схемой терапии.

3.4. Прогноз рисков повторных атак у больных с тяжелым течением язвенного колита

Выявление риска возникновения рецидивов язвенного колита и оценка эффективности противовоспалительной терапии является важной составляющей в программе наблюдения за больными ВЗК. Для принятия рационального решения в плане поддерживающей терапии язвенного колита необходима правильная оценка степени риска рецидива заболевания на фоне проводимой терапии.

Эффективность терапии нутриционной поддержкой необходимо оценивать отдаленно, и таким образом, оценка рецидивов позволила сравнить традиционную и модифицированную схему нутриционной поддержки.

Также стоит отметить, что вопрос о проведении нутриционной терапии должен решаться индивидуально лечащим врачом, с учетом не только риска рецидива ЯК, но и рисков, связанных с базисной терапией язвенного колита.

Отдаленно были оценены риски рецидивов язвенного колита во всех четырех группах больных. Данные представлены в таблицах 23, 24.

Таблица 23. Сравнительная частота рецидивов язвенного колита между 1-й и 2-й группами

Рецидив	Группы больных		
	1-я группа (n = 37)	2-я группа (n = 38)	p
Через 26 недель (V2)	8/21,6%	2/5,3%	> 0,05
Через 52 недели (V3)	10/27%	3/7,9%	< 0,05

Через 26 недель достоверные различия в рецидивах между 1-й и 2-й группой отсутствовали, а через 52 недели между 1-й и 2-й группой выявились достоверные различия ($p < 0,05$) по количеству рецидивов ЯК.

Таблица 24. Сравнительная частота рецидивов язвенного колита между 3-й и 4-й группой

Рецидив	Группы больных		
	3-я группа (n = 25)	4-я группа (n = 22)	p
Через 26 недель (V2)	5/20%	0/0%	> 0,05
Через 52 недели (V3)	8/32%	1/4,5%	< 0,05

Через 26 недель не было достоверных различий в рецидивах между 3-й и 4-й группой, а через 52 недели между 3-й и 4-й группой было выявлено достоверное различие ($p < 0,05$) по количеству рецидивов.

В результате оценки рецидивов в течение двух лет показано, что в группах 2 и 4, где пациенты дополнительно к основной терапии ЯК получали модифицированную схему нутриционной поддержки, рецидивов было меньше, чем в 1-й и 3-й группах (таблицы 25, 26).

Таблица 25. Частота рецидивов язвенного колита между 1-й и 2-й группой через 26 недель от начала терапии

	Рецидив	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
1-я группа (n = 37)	3/8,1%	1,588	0,250–10,097	0,244	> 0,05
2-я группа (n = 38)	2/5,3%				

Таблица 26. Частота рецидивов язвенного колита между 3-й и 4-й группой через 26 недель от начала терапии

	Рецидив	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
3-я группа (n = 25)	5/20,0%	-	-	4,924	> 0,05
4-я группа (n = 22)	0/0,0%				

Анализ рецидивов через 26 недель от проведенной противовоспалительной терапии для оценки прогноза повторных атак ЯК между 1-й и 2-й группой (ОШ 1,588, 95% ДИ 0,250–10,097; χ^2 –0,244, $p > 0,05$), а также между 3-й и 4-й группой (χ^2 –4,924, $p > 0,05$) не продемонстрировал, что лекарственная терапия с модифицированной схемой нутриционной поддержки снижает риск развития рецидива ЯК в течение полугода наблюдения. Вероятно, для более достоверной оценки прогноза рисков ЯК требуются более отдаленные сроки наблюдения, так как имеется кумулятивный эффект стандартной интенсивной противовоспалительной терапии и нутриционной поддержки, которые влияют на исход ЯК в краткосрочной перспективе.

Таблица 27. Частота рецидивов язвенного колита между 1-й и 2-й группой через 52 недели от начала терапии

	Рецидив	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
1-я группа (n = 37)	10/27,0%	4,321	1,082–17,252	4,789	< 0,05
2-я группа (n = 38)	3/7,9%				

Таблица 28. Частота рецидивов язвенного колита между 3-й и 4-й группой через 52 недели от начала терапии

	Рецидив	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
3-я группа (n = 25)	8/32,0%	9,882	1,123–86,988	5,697	< 0,05
4-я группа (n = 22)	1/4,5%				

В нашей работе мы также провели оценку рисков повторных атак ЯК между 1-й и 2-й, а также между 3-й и 4-й группой через 52 недели (таблицы 27 и 28).

Проведенный анализ рецидивов ЯК между 1-й и 2-й группой (ОШ – 4,321, 95% ДИ 1,082–17,252; χ^2 – 4,789, $p < 0,05$) и между 3-й и 4-й группой (ОШ – 9,882, 95% ДИ 1,123–86,988; χ^2 – 5,697, $p < 0,05$) через 52 недели от момента начала терапии заболевания выявил, что противовоспалительная лекарственная терапия в комбинации с модифицированной схемой нутриционной поддержки достоверно снижает риск рецидива ЯК в течение года наблюдения.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что риск рецидива ЯК или ухудшение по индексу Мейо при проведении противовоспалительной терапии как ГКС, так и ГИБП с модифицированной схемой нутриционной поддержки в комплексном лечении пациентов с ЯК ниже, чем в группе при проведении стандартной противовоспалительной терапии со стандартной схемой нутриционной поддержки в течение года наблюдения.

В результате полученных данных было доказано, что применение дополнительного питания позволяет эффективнее проводить лечение язвенного колита.

Таким образом, на основании совокупности полученных результатов исследования нами предложен алгоритм выбора схемы нутриционной поддержки при тяжелом течении язвенного колита для усовершенствования нутриционной поддержки, алгоритм представлена на рисунке 23.

При NRS2002 1-2 балла и уровне цитруллина сыворотки крови более 20 мкмоль/л достаточно к основному питанию и терапии добавить полимерные смеси для улучшения эффективности лечения.

При высоких показателях нутриционного риска NRS2002 – более 3-х баллов, но сохранной функции ЖКТ, которая оценивается по уровню цитруллина сыворотки крови возможна терапия полимерными смесями в качестве дополнительного питания.

При невысоком риске (1-2 балла по NRS2002), но сниженном резерве тонкой кишки нутриционная поддержка должна быть проведена олигомерными смесями для эффективного усвоения.

В случае высокого риска и низкого функционального резерва тонкой кишки, нутриционная поддержка, помимо пептидных (олигомерных) смесей, содержащих гидролизованные белки, должна включать в себя еще дополнительное парентеральное питание, включая растворы глюкозы, аминокислот, жировых эмульсий, так как восполнить потребность только перорально будет невозможно.



Рисунок 23. Алгоритм выбора схемы нутриционной поддержки на основании скрининга NRS2002 и уровня цитрулина сыворотки крови

Таким образом, в результате анализа значений ФУ был выявлен катаболизм у пациентов и это явилось необходимостью расчета суточной потребности в белке от 1,2 до 1,5 г белка на кг массы тела.

Белковые калории восполнялись обычным рационом, белково-энергетическими смесями, а также специализированными препаратами (растворами аминокислот, препаратами для парентерального питания «3 в 1», жировыми эмульсиями).

Снижение функционального резерва, который оценивался по уровню цитрулина сыворотки крови, являлся показанием для введения дополнительно препаратов для парентерального питания, а также

олигомерных смесей, которые позволяли корректировать белково-энергетическую недостаточность.

Одномоментное введение составных препаратов парентерального питания (глюкоза, аминокислоты, жировые эмульсии) использовать в качестве дополнительной коррекции нутриционной недостаточности, а также для адекватной нутриционной поддержки белково-энергетического баланса.

При выраженном дефиците жировой ткани, который подтверждался биоимпедансным методом и антропометрическими данными, у пациентов с язвенным колитом при выраженной диарее нами применялись жировые эмульсии парентерально как дополнительный источник энергии.

Сравнительная оценка эффективности стандартной нутриционной поддержки и предложенной нами модифицированной схемы лечения показала данные по ее эффективности, оцененной антропометрическими методами и клинико-лабораторными исследованиями. Тактика нутриционной коррекции предполагала в качестве пероральной поддержки сбалансированные белково-энергетические смеси; это были препараты, содержащие аминокислоты, альбумин, препараты для полного парентерального и смешанного питания.

Клинический пример № 1. Больная К., 25 лет. Тяжелое течение язвенного колита, осложненное кровотечением

Язвенный колит, левостороннее поражение, впервые выявленный, тяжелое течение, высокая активность, острая атака, гормональная резистентность, осложненный рецидивирующими кишечными кровотечениями и анемией средней степени тяжести. Белково-энергетическая недостаточность II степени тяжести.

Жалобы при поступлении: *на периодические боли по ходу ободочной кишки, сопровождающиеся вздутием, жидкий стул до 9 раз в сутки с примесью крови, ложные позывы, повышение температуры до 37,5 °С, снижение массы тела до 3 кг, слабость.*

Анамнез: *Больная находится на лечении и обследовании в отделении патологии кишечника с 23.04.2014 с диагнозом: язвенный колит, левостороннее поражение, тяжелое течение, высокая активность, острая атака, гормональная резистентность, рецидивирующие кишечные кровотечения. Анемия средней степени тяжести. Белково-энергетическая недостаточность II степени. Индукционный курс антицитокиновой терапии инфликсимабом.*

Объективно: *Состояние средней степени тяжести, астенического телосложения. ИМТ = 17,8 кг/м², ОП = 18 см, КЖСТ = 6 мм. Кожный покров сухой, бледный, тургор нормальный. Дыхание в легких везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧД = 17 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены. АД = 110 и 70 мм. рт. ст., ЧСС = 70 ударов в мин. Язык незначительно обложен налетом, влажный. Живот участвует в акте дыхания, симметричный, при пальпации мягкий, чувствительный по ходу толстой кишки. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Пастозность голеней и стоп.*

Проведенные обследования:

Колоноскопия 11.04.2014: ЯК: левостороннее поражение (прямая, сигмовидная и ходящая ободочная кишки) – выраженная активность. Псевдополипы. Для уточнения диагноза взята биопсия. Биопсия № 12842-45/14 от 17.04.2014: 1. Поверхностно взятые фрагменты слизистой тонкой кишки обычного строения. 2. Полиповидный фрагмент слизистой оболочки толстой кишки с выраженным

активным воспалением во всю толщу биоптата, а также отдельно фрагмент грануляционной ткани. Заключение: с учетом клинических данных морфологическая картина не противоречит диагнозу «язвенный колит», высокая активность.

Колоноскопия 15.04.2014: ЯК (проктосигмоидит) – фаза выраженного обострения.

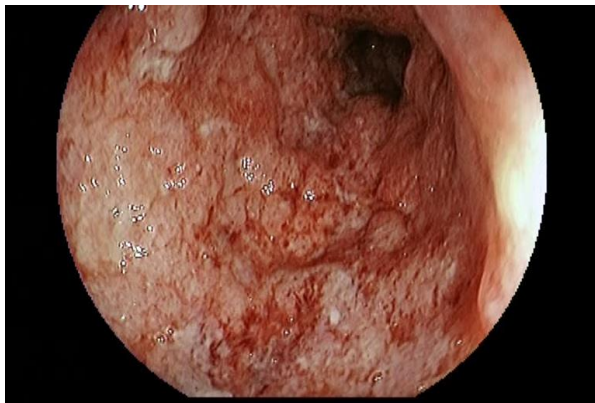


Рисунок 24. Язвенные дефекты слизистой оболочки

Биопсия – выраженное активное воспаление во всю толщу биоптата, а также отдельные фрагменты грануляционной ткани.

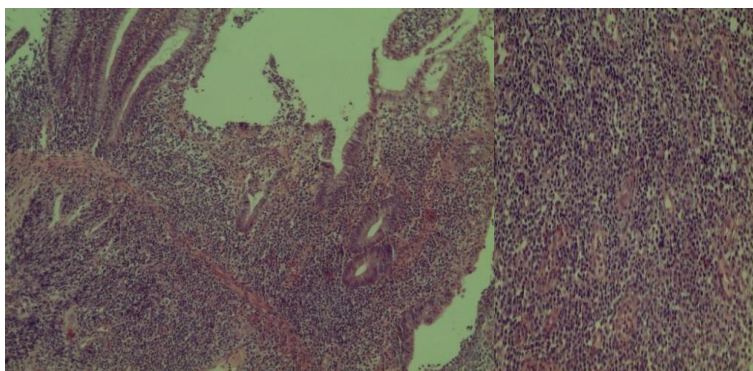


Рисунок 25. Морфологическое исследование слизистой оболочки толстой кишки

Рентгенологическое исследование грудной клетки 16.04.2014: органической патологии в органах грудной клетки не определяется.

Обзорное рентгенологическое исследование органов брюшной полости 21.04.2014: признаков кишечной непроходимости нет.

Консультация фтизиатра 23.04.2014: в настоящее время данных за туберкулез легких не выявлено. Диаскинтест отрицательный.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости 16.04.2014: незначительное увеличение печени. Диффузные изменения поджелудочной железы.

Эхо-признаки колита с наличием эрозий в нисходящем отделе и сигмовидной кишке.

Лечение: Стол № 4, метилпреднизолон 48 мг, 5-АСК 2 таблетки 4 раза в день (4 грамма в сутки), азатиоприн 1 таблетка 50 мг в сутки, омега-3 1 капсула 20 мг 2 раза в день, микроклизмы с преднизолоном 30 мг 2 раза в день, бифидумбактерин 5 доз 3 раза в день, аминокaproновая кислота 100,0 мл 1 раз в день, этамзилат 2 раза в день по 2 мл в/в, в/в инфузии с электролитами, альбумин 20% – 100,0 мл 1 раз в сутки, растворы аминокислот 8% – 300,0 мл + глюкоза 10% – 250,0 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки. 23.04.2014 – первое введение инфликсимаба в дозе 300 мг, осложнений не отмечено. 07.05.2014 больной проведено второе введение инфликсимаба в дозе 300 мг.

В данном клиническом примере показано, что часто при тяжелом течении язвенного колита возникает сложный выбор между биологической терапией или оперативным вмешательством. В пользу биологической терапии были следующие факторы: возраст больной (25 лет), то, что операция будет инвалидизирующей, а также высокий риск бесплодия, нормальный уровень альбумина крови, которого удалось достичь за счет эффективной нутриционной поддержки. В пользу оперативного вмешательства было наличие рецидивирующего кровотечения, глубокие язвенные дефекты и отсутствие эффекта от консервативной терапии ГКС.

У пациентов с высоким риском колэктомии стоит принимать индивидуальное решение о проведении терапии инфликсимабом или о хирургическом лечении после отсутствия эффекта от внутривенного введения глюкокортикостероидов.

Клинический пример № 2. Больной Н., 36 лет. Тяжелое течение язвенного колита, осложненное кровотечением

Жалобы при поступлении: на учащенный жидкий водянистый стул до 14 раз в сутки, периодически с примесью крови темно-красного цвета и слизи; на периодическую изжогу после еды; на субфебрильную температуру тела (37–37,1 °С), слабость, тахикардию. Аппетит сохранен, похудел за последние 2,5 месяца на 20 кг.

Анамнез: Считает себя больным с конца сентября 2015 года, когда впервые отметил учащение стула до 14 раз в сутки, с примесью крови. К врачу не обращался, не лечился. Ухудшение состояния в течение последних трех недель, когда больной отметил нарастание слабости, появление тахикардии, появились императивные позывы. Обследовался амбулаторно по месту жительства. В общем анализе крови от 04.12.2015 отмечается снижение гемоглобина до 73 г/л, ускорение СОЭ до 33 мм/час, тромбоцитоз 531×10^9 /л. В б/х крови от 03.12.2015. отмечается повышение амилазы до 207 Ед/л, снижение железа до 1,1 мкмоль/л. Антитела к паразитарным инфекциям не выявлены, антитела к лямблиям не выявлены. Гормоны щитовидной железы в норме. Анализ кала на скрытую кровь положительный. При ЭГДС от 04.12.2015 – поверхностный гастрит, дуодено-гастральный рефлюкс.

Объективно: Рост 188 см, вес 64 кг. ИМТ = 17,5 кг/м², ОП = 28 см, КЖСТ = 7 мм. Общее состояние средней степени тяжести, положение активное, телосложение правильное, астеническое. Кожные покровы – бледные, видимые слизистые – бледные, склеры чистые, периферические лимфатические узлы не увеличены, эластичные, безболезненные. Отеков нет. Костно-мышечная система развита правильно. Дыхание через нос свободное. Грудная клетка симметрична, при пальпации безболезненная, эластичная. При сравнительной перкуссии – ясный легочный звук. При топографической перкуссии – границы легких в пределах нормы. При аускультации – дыхание везикулярное, хрипов нет. Число дыхательных движений – 20 в 1 мин. Область сердца и крупных сосудов шеи визуально не изменена. Верхушечный толчок пальпируется в V межреберье, локализованный. Границы относительной сердечной тупости: верхняя III ребро, левая – на 0,5 см кнутри от среднеключичной линии, правая – 0,5 см кнаружи от правого края

грудины в IV межреберье. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс ЧСС = 80 ударов в минуту, АД пр. = лев. 90 и 50 мм. рт. ст. Аппетит снижен. Глотание не затруднено, безболезненное. Слизистая полости рта розовая, чистая. Зубы санированы. Зев – чистый, язык влажный, обложен у корня бело-желтым налетом. Живот – симметричный, не вздут, активно участвует в акте дыхания; при пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Желчный пузырь не пальпируется, пузырьные симптомы отрицательные. Пульсация брюшного отдела аорты сохранена. Область почек не изменена, почки не пальпируются. Мочевой пузырь не выходит выше лонного сочленения. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Щитовидная железа – область щитовидной железы не изменена, нормального питания. Сознание ясное. Ориентирован в месте и времени. Сон не нарушен. Патологии со стороны 12 пар черепно-мозговых нервов не выявлено. Координация не нарушена.

Лечение: Внутривенное введение преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут, местная терапия клизмами с гидрокортизоном 125 мг/сут, инфузионная терапия: коррекция белково-электролитных и электролитных нарушений, дезинтоксикационная терапия, парентеральная терапия препаратами железа; пептидные белково-энергетические смеси 600 ккал/сут, метронидазол 1,5 г/сут + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в 10–14 дней.

Проведенные обследования:

Колоноскопия (контрольная через полгода): В условиях внутривенной седации колоноскоп проведен в купол слепой кишки и далее на 10 см в терминальный отдел подвздошной кишки. Слизистая оболочка подвздошной кишки розовая, бархатистая, перистальтика активная. Баугиниева заслонка губовидной формы, сомкнута, ориентирована в купол. В просвете толстой кишки умеренное количество жидкого содержимого. Слизистая оболочка толстой кишки на всем протяжении розовая, гладкая, блестящая. Сосудистый рисунок отчетливый, правильный, в левых отделах незначительно деформирован. Складки слизистой средней величины, эластичные. Просвет кишки не деформирован. Тонус кишки нормальный.

В данном клиническом примере показана важность своевременной нутриционной поддержки при тяжелой атаке язвенного колита, которая позволяет адекватно провести основное лечение и терапию, получить хороший ответ от терапии при тяжелом течении язвенного колита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование позволяет оценить влияние белково-энергетической недостаточности на прогноз течения язвенного колита и частоту рецидивов заболевания.

Белково-энергетическая недостаточность у пациентов с ЯК встречается в 85% случаев, говорится в результатах исследования Marcil V. (2019) [103], и в 70–80% по данным Барановского А.Ю., Назаренко Л.И. (2011) [6, 36]. Российские авторы предлагают частое питание небольшими порциями.

Отдельное внимание следует уделить теории, согласно которой пациентам с тяжелым и осложненным течением язвенного колита требуется полное парентеральное питание, но такие авторы, как Triantafillidis J.K., Papalois A.E. (2014) и коллектив авторов Salinas H., Dursun A., Konstantinidis I., Nguyen D., Shellito P., Hodin R., Bordeianou L. (2012) развеивают данный миф, приводя исследования, доказывающие неэффективность восполнения питательных веществ, минуя желудочно-кишечный тракт. Они рекомендуют использовать энтеральное обычное естественное питание максимально, насколько позволяет состояние больного, и лишь дополнительно для покрытия потребностей в энергии и белке использовать парентеральное питание.

В таких случаях частота осложнений у пациентов после колэктомии меньше, чем у пациентов, находящихся на полном парентеральном питании [117, 123].

Чтобы выявить белково-энергетическую недостаточность и определить необходимость или потребность в нутриционной поддержке, всем пациентам был проведен скрининг NRS2002. Среди всех пациентов ($n = 122$) у 17% ($n = 21$) индекс нутриционного риска NRS2002 составил 1–2 балла, у 83% ($n = 101$) – 3 балла. Это определило, что данную тему необходимо изучать дальше, что необходимо дальнейшее исследование эффективности применения нутриционной поддержки при язвенном колите тяжелого течения.

Таким образом, актуальность темы обусловлена тем, что нутриционная поддержка необходима как вспомогательный компонент к терапии ЯК.

В результате проведенной работы нами были определены показатели индекса массы тела (ИМТ) во всех наблюдаемых группах. Во всех четырех группах ИМТ был в пределах нормы. Межгрупповая достоверность показывала равномерность групп по индексу массы тела. Пациентам проведены исследования антропометрических параметров тела для уточнения степени нутриционной недостаточности по группам.

Нами было получено распределение ИМТ. Распределение ИМТ у большинства пациентов ($n = 14$) находилось ниже нормальных значений; у 4 пациентов ИМТ соответствовал норме, у 2 пациентов ИМТ превышал норму, что, по всей вероятности, связано с приемом стероидных препаратов, а также наличием периферических отеков, которые искажали показатели индекса массы тела.

Нами были проанализированы антропометрические параметры у пациентов с язвенным колитом тяжелого течения: ИМТ, ОП, КЖСТ, которые показали, что за непродолжительный период времени сравнения данных общепринятых антропометрических параметров недостаточно для оценки глубокого метаболического статуса. Это послужило основой для поиска новых инструментальных и лабораторных методов определения нутриционного статуса больных язвенным колитом тяжелого течения.

Таким образом, для глубокого изучения катаболических процессов нами был применен биоимпедансный метод исследования. Биоимпедансный анализ состава тела используется в медицинской практике для оценки катаболизма у пациентов с хроническими заболеваниями.

В литературе нам не встретились данные об использовании данного метода в оценке катаболизма при тяжелом течении язвенного колита. В результате исследования нами были получены данные, согласно которым

показатели ФУ у большинства пациентов (80%) с язвенным колитом тяжелого течения были менее $5,4^\circ$, у 20% больных фазовый угол был в пределах нормы.

Из этого можно сделать вывод, что при тяжелом течении язвенного колита низкие значения фазового угла определяют объем нутриционной поддержки. При значениях ФУ ниже $5,4^\circ$ можно распознать начальные проявления метаболических нарушений, что требует повышенного удовлетворения белковых потребностей.

Согласно данным литературы, был проведен ряд исследований для оценки уровня плазменного и сывороточного цитруллина как маркера воспаления слизистой оболочки кишечника. В последние годы данная проблема не теряет своей актуальности и все больше исследователей изучают этот и другие маркеры мембранного пищеварения [25, 26, 54].

Было показано, что низкие уровни цитруллина в сыворотке крови соответствуют тяжелому повреждению слизистой оболочки кишечника у пациентов, получавших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Кроме того, установили, что уровень цитруллина сыворотки уменьшался во время лучевой терапии, коррелируя с выраженностью воспаления слизистой оболочки кишечника [51].

В литературе мы не встретили данных, согласно которым цитруллин сыворотки крови выступал прямым маркером функционального состояния кишечника при тяжелом течении язвенного колита.

В нашей работе оценка цитруллина сыворотки крови, синтезируемого энтероцитами, позволила определить также функциональное состояние тонкой кишки у пациентов с тяжелым течением язвенного колита.

Среди всех обследованных больных низкий уровень цитруллина выявлен у 6 человек (17%), среднее значение среди них составило $19,1 \pm 2,3$ мкмоль/л, что нами расценивалось как сниженный функциональный резерв тонкой кишки, и в таком случае пациенту рекомендовалась пептидная смесь с учетом возможности кишки усвоить питательную смесь.

При анализе литературных источников мы не встретили данных о корреляции уровня цитруллина сыворотки крови и фазового угла у больных с тяжелым течением ЯК.

Проведенный в ходе исследования корреляционный анализ между фазовым углом и цитруллином сыворотки крови позволил выявить положительную корреляционную связь ($r = 0,5$), что отражает преобладание катаболизма, при котором, как правило, угнетается синтез аминокислот эпителием тонкой кишки.

Поскольку ранее не было данных о тактике нутриционной поддержки при тяжелом течении ЯК, нами на основании полученных результатов был разработан алгоритм нутриционной поддержки у больных ЯК тяжелого течения. Он основывался на показателях скрининга NRS2002 и уровня цитруллина сыворотки крови.

В ходе работы всем пациентам были выполнены лабораторные исследования, такие как общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, С-реактивный белок, ГГТП, амилаза, электролиты калий, натрий, кальций и хлор, креатинин и мочевины. Концентрация С-реактивного белка, общего белка, альбумина быстрее нормализовывалась при модифицированной схеме нутриционной поддержки, нежели чем при обычной схеме.

Согласно данным литературы, биологическая терапия неэффективна при низком уровне альбумина в крови [13, 45]. В отношении других показателей крови достоверных различий не получено. Достоверная разница по общему белку составила $p = 0,004$, по альбумину $p = 0,015$ между 1-й и 2-й группой после лечения, что расценивалось как эффективное лечение модифицированной схемой нутриционной поддержки. Такой параметр, как С-реактивный белок, достоверно снижался на $11\text{-й} \pm 2$ дня ($p = 0,037$), что свидетельствовало о снижении воспалительной активности и более эффективной терапии у пациентов 2-й группы.

Следует отметить, что сравнительная оценка аналогичных параметров проводилась у пациентов 3-й и 4-й группы на $11\text{-й} \pm 2$ дня и выявила достоверное различие между 3-й и 4-й группой по общему белку, альбумину и С-реактивному белку ($p < 0,05$), что доказывает более эффективное действие модифицированной схемы нутриционной поддержки у пациентов, получающих биологическую терапию язвенного колита тяжелого течения.

Также одной из задач исследования была оценка рецидивов заболевания на фоне нутриционной поддержки. Нами проведено сравнение между группами, получающими традиционную и модифицированные схемы нутриционной поддержки с учетом риска развития рецидива заболевания. Корректная компенсация дефицитов позволяет быстрее достичь ремиссии язвенного колита и избежать его рецидива. А для реализации максимальной регенеративной способности тканей требуется своевременная компенсация уровня белков и дефицитов микро- и макронутриентов.

Обязательный учет особенностей метаболизма при тяжелой атаке язвенного колита позволяет подключать оптимальную нутриционную поддержку с учетом высоких потребностей в пластическом и энергонесущих компонентах.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что нутриционная поддержка необходима всем больным с тяжелым течением язвенного колита, так как положительно влияет на течение заболевания в виде клинического улучшения, улучшения лабораторных показателей крови, а также снижения риска рецидива тяжелой атаки ЯК в среднесрочной перспективе.

ВЫВОДЫ

1. На основании комплексной оценки нутриционного статуса у большинства пациентов с тяжелым течением язвенного колита (83%) индекс нутриционного риска NRS2002 составил 3 балла и более, что требовало обязательной нутриционной поддержки.
2. При сравнении методом «случай-контроль» установлено, что при использовании модифицированной схемы нутриционной поддержки у больных язвенным колитом тяжелого течения во 2-й группе и в 4-й группе достоверно повышается уровень общего белка и альбумина и снижается уровень С-реактивного белка по сравнению со стандартной схемой нутриционной поддержки ($p < 0,05$).
3. Применение модифицированной схемы нутриционной поддержки в комплексной терапии язвенного колита тяжелого течения при проведении противовоспалительной терапии глюкокортикостероидами (ОШ 4,321, 95% ДИ 1,082–17,252; $p < 0,05$) и генно-инженерных биологических препаратов (ОШ 9,882; 95% ДИ 1,123–86.988; $p < 0,05$) снижает риск рецидивов язвенного колита в течение года наблюдения.
4. Выявлена прямая корреляционная связь средней силы ($r = 0,5$) между фазовым углом, отражающим степень метаболической активности, и концентрацией цитруллина сыворотки крови, характеризующей состояние эпителия тонкой кишки.
5. Концентрация цитруллина в сыворотке крови обосновывает необходимость оптимизировать схему нутриционной поддержки. При уровне цитруллина менее 20 мкмоль/л требуются олигомерные смеси, при уровне цитруллина более 20 мкмоль/л – полимерные смеси, на основании этого разработан алгоритм нутриционной поддержки у больных язвенным колитом тяжелого течения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплексная оценка метаболических нарушений позволяет выбрать оптимальную схему нутриционной поддержки у пациентов с тяжелым течением язвенного колита.
2. Выявление изменения метаболизма в виде ранних стадий катаболизма на основании показателей снижения фазового угла улучшают своевременность коррекции нутриционной недостаточности.
3. При выборе схемы нутриционной поддержки следует проводить комплексную оценку нутриционного статуса, в том числе с учетом концентрации цитруллина в сыворотке крови.

СОКРАЩЕНИЯ

АКМ – активная клеточная масса

БТ – биологическая терапия

БИА – биоимпедансный анализ состава тела

БМТ – безжировая (тощая) масса

ВБД – высокобелковая диета

ВКЖ – объем внеклеточной жидкости

БЭН – белково-энергетическая недостаточность

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГКС – глюкокортикостероиды

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ИМТ – индекс массы тела

ИТБ – индекс талия-бедр

КЖСТ – толщина кожно-жировой складки над трицепсом

НП – нутриционная поддержка

ОВО – общая вода организма

ОП – окружность плеча

ОМП – окружность мышц плеча

ОШ – отношение шансов

ДИ – доверительный интервал

СММ – скелетно-мышечная масса

ЖМ – жировая масса тела

УОО – удельный основной обмен

ФУ – фазовый угол

ЯК – язвенный колит

%АКМ – процентное содержание АКМ в безжировой массе

%СММ – процентное содержание скелетно-мышечной массы в безжировой массе

%ЖМТ – процентное содержание жира в теле

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхаков С.Р. Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению / С.Р. Абдулхаков, Р.А. Абдулхаков // Вестник современной клинической медицины – 2009 – Т. 2, № 1 – С. 32–41.
2. Акиньшина А.И. Перспективы использования методов коррекции микробиоты при терапии воспалительных заболеваний кишечника / А.И. Акиньшина, Д.В. Смирнова, А.В. Загайнова, В.В. Макаров, С.М. Юдин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2019 – Т. 29, № 2 – С. 12–22.
3. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции / М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин // Гастроэнтерология, приложение к журналу Consilium Medicum – 2006 – Т. 8, № 2.
4. Баранова Т.А., Князев О.В., Тишаева И.А. Современные принципы терапии тяжелой атаки язвенного колита: от простого к сложному / Т.А. Баранова, О.В. Князев, И.А. Тишаева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2022 – № 205(9) – С. 268–275.
5. Барановский А.Ю. Диетология. Руководство. 5-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Питер, 2022 – 1104 с.
6. Барановский А.Ю. Ошибки диетологии (решение трудных проблем в питании здорового и больного человека) / А.Ю. Барановский, Л.И. Назаренко – СПб.: Руководство по диетологии / Под ред. А.Ю. Барановского – СПб.: ИД СПбМАПО, 2011 – 736 с.
7. Безденежных Т.П. Экономическая оценка оптимизации оказания медицинской помощи пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника на примере Республики Татарстан / Т.П. Безденежных, Д.В. Федяев, Г.Р. Хачатрян, Г.Г. Арутюнов, К.В. Герасимова // Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология – 2019 – Т. 12, № 1 – С. 14–26.

8. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона – Тверь: ООО «Издательство Триада», 2002 – 128 с.
9. Бикбавова Г.Р., Ахмедов В.А., Новиков Д.Г., Подсохин А.Н., Подсохин С.Н. Неинвазивные методы диагностики язвенного колита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;(8):114-121. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-180-8-114-121>
10. Бикбавова Г.Р. Факторы патогенеза язвенного колита: мейнстрим-2020 / Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, М.Ю. Лозинская // Бюллетень сибирской медицины – 2021 – Т. 20, № 2 – С. 130–138.
11. Биннатли Ш.А. Качество жизни пациентов, оперированных по поводу язвенного колита (обзор литературы) / Ш.А. Биннатли, Д.В. Алешин, А.Э. Куликов, Р.И. Романов // Колопроктология – 2019 – Т. 18, № 1(67) – С. 89–100.
12. Болдуева С.А. Клинический случай осложненной тромбофилии у пациента с язвенным колитом / С.А. Болдуева, И.В. Ярмош, А.Н. Долинова, З.Г. Калоева, М.Ю. Серкова, В.М. Аврамова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2020 – Т. 16, № 5 – С. 737–741.
13. Головенко А.О. Прединдикторы эффективности глюкокортикостероидов и инфликсимаба при тяжелой атаке язвенного колита: дис. канд. мед. наук: 14.01.2004 / Головенко Алексей Олегович – М.: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2016. – 139 с.
14. Данилова Н.А. Маркеры дисбиоза у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона / Н.А. Данилова, С.Р. Абдулхаков, Т.В. Григорьева, М.И. Маркелова, И.Ю. Васильев, Е.А. Булыгина, М.Д. Ардатская, А.В. Павленко, А.В. Тяхт, А.Х. Одинцова, Р.А. Абдулхаков // Терапевтический архив – 2019 – Т. 91, № 4 – С. 13–20.
15. Жилин И.В. Ассоциации полиморфизмов гена интерлейкина-10 с язвенным колитом / И.В. Жилин, Е.Ю. Чашкова, А.А. Жилина, А.В.

Марковский, А.Д. Ким // Acta biomedica scientifica – 2020 – Т. 5, № 6 – С. 58–65.

16. Иванов С.В. Диагностика и коррекция недостаточности питания при заболеваниях кишечника: дис. канд. мед. наук: 14.01.2004 / Иванов Сергей Витальевич – СПб.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И.И. Мечникова», 2011 – 140 с.

17. Князев О.В. Оценка эффективности терапии язвенного колита средней степени тяжести месалазином ММХ / О.В. Князев, А.В. Каграманова, А.А. Лищинская // Медицинский совет – 2021 – № 5 – С. 113–123.

18. Князев О.В. Эффективность терапии язвенного колита средней степени тяжести пролонгированным месалазином в реальной клинической практике / О.В. Князев, А.В. Каграманова, А.А. Лищинская // Медицинский совет – 2021 – № 15 – С. 144–151.

19. Князев О.В. Язвенный колит. К 180-летию описания Карлом Рокитанским / О.В. Князев, А.В. Каграманова, А.И. Парфенов // Терапевтический архив – 2021 – Т. 93, № 12 – С. 1564–1568.

20. Князев О.В. Достижима ли гистологическая ремиссия язвенного колита? / О.В. Князев, А.В. Каграманова, С.Г. Хомерики, А.И. Парфенов // Терапевтический архив – 2021 – Т. 93, № 8 – С. 975–981.

21. Князев О.В, Парфенов А.И. Клеточные технологии и биологическая терапия хронических воспалительных заболеваний кишечника / О.В. Князев, А.И. Парфенов – М.: ВИТА-ПРЕСС, 2020 – 312 с.

22. Князев О.В. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы) / О.В. Князев, Т.В. Шкурко, А.В. Каграманова, А.В. Веселов, Е.Л. Никонов // Доказательная гастроэнтерология – 2020 – Т. 9, № 2 – С. 66–73.

23. Костюченко Л.Н. Нутрициология в гастроэнтерологии. Руководство для врачей – М.: Специальное издательство медицинских книг, 2013 – 432 с.
24. Костюченко Л.Н. Нутриционная поддержка в гастроэнтерологии – М.: Издательство БИНОМ, 2012 – 496 с.
25. Кузьмина Т.Н. Предупреждение и лечение нутриционной недостаточности после резекции кишечника: дис. док. мед. наук: 14.01.28. 4.01.2017 / Кузьмина Татьяна Николаевна – М.: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», 2020 – 263 с.
26. Кузьмина Т.Н. Костюченко Л.Н., Петраков А.В. Особенности нутритивных нарушений у пациентов с болезнью Крона после оперативного лечения // V Съезд хирургов Юга России с международным участием: тезисы: 18–19 мая 2017 г. Медицинский вестник Юга России, приложение № 2 / Под ред. Черкасова М.Ф., Тотикова В.З. – Ростов н/Д.: Изд-во РостГМУ, 2017 – С. 252.
27. Купаева В.А. Особенности микробиоты кишечника при язвенном колите / В.А. Купаева, И.Д. Лоранская, М.Н. Болдырева, Б.А. Нанаева, М.В. Шапина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2020 – Т. 179, № 7 – С. 78–85.
28. Лейдерман И.Н. Периоперационная нутритивная поддержка. Методические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов / И.Н. Лейдерман, А.И. Грицан, И.Б. Заболотских, В.А. Мазурок, И.В. Поляков, А.Л. Потапов, А.В. Сытов, А.И. Ярошецкий // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова – 2021 – № 4 – С. 7–20.
29. Ливзан М.А. Язвенный колит: описание, генетика, реализация (семейный случай язвенного колита) / М.А. Ливзан, Г.Р. Бикбавова, М.Ю. Лозинская // Consilium Medicum – 2020 – Т. 22, № 8 – С. 85–89.

30. Ливзан М.А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения / М.А. Ливзан, М.А. Макейкина // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum – 2010 – № 2 – С. 60–65.
31. Логинов А.С. Болезни кишечника: руководство для врачей / А.С. Логинов, А.И. Парфенов – М.: Медицина, 2000 – 632 с.
32. Лоранская И.Д. Характеристика микробиома при воспалительных заболеваниях кишечника / И.Д. Лоранская, И.Л. Халиф, М.Н. Болдырева, В.А. Купаева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2018 – Т. 153, № 5 – С. 104–111.
33. Луговкина А.А. Особенности диагностики и лечения неспецифического язвенного колита / А.А. Луговкина, Л.О. Рудакова, Н.А. Крюкова, А.А. Бессонов, В.В. Скворцов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2019 – Т. 164, № 4 – С. 10–16.
34. Луфт В.М. Клиническое питание в интенсивной медицине / В.М. Луфт, А.Л. Костюченко – СПб.: Спец. лит., 2002 – 176 с.
35. Лященко Ю.Н. Основы энтерального питания / Ю.Н. Лященко, А.Б. Петухов – М.: Вега Интел ХХХ, 2001 – 304 с.
36. Назаренко Л.И. Питание и воспалительные заболевания кишечника // Л.И. Назаренко, А.Ю. Барановский // Медицинский академический журнал – 2012 – Т. 12, № 2 – С. 28–34.
37. Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника / О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская, В.Н. Бабин [и др.] // Российский медицинский журнал – 1999 – № 3 – С. 40–45.
38. Николаев Д.В. Биоимпедансный анализ состава тела человека: медицинское применение, терминология / Д.В. Николаев, С.П. Щелькалина // Клиническое питание и метаболизм – 2021 – Т. 2., № 2 – С. 80–91.

39. Николаев Д.В. Фазовый угол: медицинские интерпретации и применения / Д.В. Николаев, С.П. Щелыкалина // Клиническое питание и метаболизм – 2021 – Т. 2, № 1 – С. 23–36.
40. Никонов Е.Л. Иммуноterapia воспалительных заболеваний кишечника / Е.Л. Никонов, В.А. Аксенов, Т.А. Скворцова, М.Е. Жарова // Доктор.Ру – 2019 – Т. 10, № 165 – С. 31–37.
41. Осиков М.В. Иммунотропные эффекты витамина D3 в составе оригинальных ректальных суппозиторий при экспериментальном язвенном колите / М.В. Осиков, М.С. Бойко, Е.В. Симонян, В.А. Ушакова // Медицинская иммунология – 2021 – Т. 23, № 3 – С. 497–508.
42. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / главные редакторы: С.С. Петриков, М.Ш. Хубутя, Т.С. Попова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 1168 с. – (серия «Национальные руководства»). – DOI: 10.33029/9704-7277-4-PAR-2023-1-1168.
43. Парфенов А.И. Энтерология: руководство для врачей – 2-е изд. – М.: Медицинское информационное агентство России, 2009 – 880 с.
44. Парфенов А.И. Низкая приверженность лечению – слабое звено в цепи проблем язвенного колита / А.И. Парфенов, О.В. Князев, А.Ф. Бабаян, А.В. Каграманова // Терапевтический архив – 2021 – Т. 93, № 12 – С. 1419–1427.
45. Парфенов А.И. Персонализированная терапия воспалительных заболеваний кишечника / А.И. Парфенов, О.В. Князев, А.В. Каграманова, Н.А. Фадеева // Терапевтический архив – 2018 – Т. 90, № 2 – С. 4–11.
46. Парфенов А.И. Синдром короткой кишки / А.И. Парфенов, Е.А. Сабельникова, Т.Н. Кузьмина // Терапевтический архив – 2017 – Т. 89, № 12–2 – С. 144–149.
47. Попова Т.С. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях / Т.С. Попова, А.Е. Шестопапов, Т.Ш. Тамазашвили, И.Н. Лейдерман – М.: М-Вести, 2002 – 320 с.

48. Приказ МЗ РФ от 05.08.2003 № 330 о мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации с изменениями на 26 апреля 2006 года.
49. Стрелкова С.Д. Клинико-патологические особенности неспецифического язвенного колита и болезни Крона / С.Д. Стрелкова, Г.З. Мурзина, Д.А. Валетдинов, С.Н. Стяжкина, Н.А. Кирьянов, Г.И. Тихомирова // Вестник медицинского института «Реавиз». Реабилитация, Врач и Здоровье – 2021 – Т. 3, № 51 – С. 20–27.
50. Ткаченко Е.И. Энтеральное питание при язвенном колите / Е.И. Ткаченко, С.В. Иванов, Т.Н. Жигалова, С.И. Ситкин // Лечащий врач – 2008 – вып. 6.
51. Хавкин А.И., Новикова В.П., Шаповалова Н.С. Перспективные неинвазивные биомаркеры: интестинальные белки в диагностике повреждений слизистой оболочки кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 188(4): 155–160. DOI: 10.31146/1682-8658-esg-188-4-155-160.
52. Халиф И.Л. Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника: пособие для врачей / И.Л. Халиф, Е.А. Белоусова – М.: Форте Принт, 2014 – 40 с.
53. Халиф И.Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение / И.Л. Халиф, И.Д. Лоранская – М.: Миклош, 2004 – 88 с.
54. Хатьков И.Е. Синдром резецированного кишечника: варианты клинического течения и лечения / И.Е. Хатьков, Т.Н. Кузьмина, Е.А. Сабельникова, А.И. Парфенов // Терапевтический архив – 2020 – Т. 92, № 12 – С. 36–42.
55. Хорошилов И.Е. Клиническое питание и нутриционная поддержка – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2018 – 192 с.

56. Хорошилов И.Е. Персонализированное клиническое питание в современной медицине / И.Е Хорошилов // Вопросы питания – 2018 – Т. 87, № 5 – С. 125–126.
57. Хорошилов И.Е. Руководство по парентеральному и энтеральному питанию / Под ред. докт. мед. наук И.Е. Хорошилова. – СПб.: Нордмед-Издат, 2000 – 376 с.
58. Чернышова Т.Е. Коморбидная патология пациентов язвенным колитом / Т.Е. Чернышова, Е.Ю. Вареник, А.А. Валинуров, С.Н. Стяжкина // Вестник медицинского института “Реавиз” – 2020 – № 3 – С. 92–98.
59. Чой Ен Джун. Аутоиммунно-воспалительная природа неспецифического язвенного колита: возможности неинвазивной диагностики методом монохромного анализа наночастиц по слюне // *Universum: медицина и фармакология: электронный научный журнал* – 2022 – № 3 (86).
60. Щербача В.С. Клинический разбор: пациент 27 лет с впервые выявленной болезнью Крона и тяжелой белково-энергетической недостаточностью / В.С. Щербача, О.З. Охлобыстина, А.В. Королев, О.С. Шифрин, А.В. Степанов, А.С. Тертычный, А.В. Охлобыстин, В.Т. Ивашкин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* – 2018 – Т. 28, № 2 – С. 109–116.
61. Янышев А.А. Особенности хирургического лечения пациентов высокого риска с язвенным колитом тяжелого течения / А.А. Янышев, А.В. Базаев, А.И. Абелевич, Е.Э. Бабушкина // *Медицинский альманах* – 2019 – № 1 (58) – С. 60–62.
62. Allan E.S. Mucosal enzyme activity for butyrate oxidation; no defect in patients with ulcerative colitis / E.S. Allan, S. Winter, A.M. Light // *Gut* – 1996 – № 38 – P. 886–893.
63. Arab A. In phase angle a valuable prognostic tool in cancer patients survival? A systematic review and meta-analysis of available literature / A. Arab, E. Karimi, K. Vingrys, F. Shirani // *Clinical nutrition* – 2021 – Vol. 40, № 5 – P. 3182–3190.

64. Bakke D. Ancient Nuclear Receptor VDR With New Functions: Microbiome and Inflammation / D. Bakke, J. Sun // *Inflammatory bowel diseases* – 2018 – Vol. 24, № 6 – P. 1149–1154.
65. Bazzoni G. Homophilic interaction of junctional adhesion molecule / G. Bazzoni, O.M. Martinez-Estrada, F. Mueller, P. Nelboeck, G. Schmid, T. Bartfai, E. Dejana, M. Brockhaus // *The Journal of biological chemistry* – 2000 – Vol. 275, № 40 – P. 30970–30976.
66. Benchimol E.I. The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: a scientific report from the Canadian Gastro-Intestinal Epidemiology Consortium to Crohn's and Colitis Canada / E.I. Benchimol, C.N. Bernstein, A. Bitton, S.K. Murthy, G.C. Nguyen, K. Lee, J. Cooke-Lauder, S. Siddiq, J.W. Windsor, M.W. Carroll, S. Coward, W. El-Matary, A.M. Griffiths, J.L. Jones, M.E. Kuenzig, L. Lee, D.R. Mack, M. Mawani, A.R. Otley, H. Singh, L. Targownik, A.V. Weizman, G.G. Kaplan // *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology* – 2019 – Vol. 2, Suppl. 1 – P. S1–S5.
67. Bernstein C.N. The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Canada: A Population-Based Study / C.N. Bernstein, A. Wajda, L.W. Svenson, A. MacKenzie, M. Koehoorn, M. Jackson, R. Fedorak, D. Israel, J.F. Blanchard // *The American journal of gastroenterology* – 2006 – Vol. 101, № 7 – P. 1559.
68. Bischoff S.C. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease / J. Escher, X. Hébuterne, S. Kłęk, Z. Krznaric, S. Schneider, R. Shamir, K. Stardelova, N. Wierdsma, A.E. Wiskin, A. Forbes // *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* – 2020 – Vol. 39, № 3 – P. 632–653.
69. Brasil Lopes M. Restriction of dairy products; a reality in inflammatory bowel disease patients / M. Brasil Lopes, R. Rocha, A. Castro Lyra, V. Rosa Oliveira, F. Gomes Coqueiro, N. Silveira Almeida, S. Santos Valois, G. Oliveira Santana // *Nutricion hospitalaria* – 2014 – Vol. 29, № 3 – P. 575–581.
70. Brouwers H. Anti-Inflammatory and Proresolving Effects of the Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Adrenic Acid / H. Brouwers, H.S. Jónasdóttir, M.E.

- Kuipers, J.C. Kwekkeboom, J.L. Auger, M. Gonzalez-Torres, C. López-Vicario, J. Clària, J. Freysdottir, I. Hardardottir, J. Garrido-Mesa, L.V. Norling, M. Perretti, T.W.J. Huizinga, M. Kloppenburg, R.E.M. Toes, B. Binstadt, M. Giera, A. Ioan-Facsinay // *Journal of immunology* – 2020 – Vol. 205, № 10 – P. 2840–2849.
71. Dalton H.R. The immunology of inflammatory bowel disease / H.R. Dalton, D.P. Jewell // *Inflammatory Bowel Disease* / Ed. by G. Jamerot – 1992 – P. 125–147.
72. Danese S. Evolving therapeutic goals in ulcerative colitis: Towards disease clearance / S. Danese, G. Roda, L. Peyrin-Biroulet // *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* – 2020 – Vol. 17, № 1 – P. 1–2.
73. De Vincenzo O. Bioelectrical impedance phase angle in sport: a systematic review / O. De Vincenzo, M. Marra, L. Scalfi // *Journal of the International Society of Sports Nutrition* – 2019 – Vol.16, № 1 – P. 49.
74. De Vries J.H.M. Patient's dietary beliefs and behaviours in inflammatory bowel disease / J.H.M. De Vries, M. Dijkhuizen, P. Tap, B.J.M. Witteman // *Digestive diseases* – 2019 – Vol. 37, № 2 – P. 131–139.
75. Dusanov A.D. Clinical immunological characteristics of nonspecific ulcerative colitis / A.D. Dusanov, N.N. Mamurova, N.N. Ishankulova // *Journal of Critical Reviews* – 2020 – Vol. 7, № 4, 2020 – P. 431–433.
76. Feuerstein J.D. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis / J.D. Feuerstein, K.L. Isaacs, Y. Schneider, S.M. Siddique, Y. Falck-Ytter, S. Singh // *Gastroenterology* – 2020 – Vol. 158, № 5 – P. 1450–1461.
77. Forbes A. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease / A. Forbes, J. Escher, X. Hébuterne, S. Kłęk, Z. Krznaric, S. Schneider, R. Shamir, K. Stardelova, N. Wierdsma, A.E. Wiskin, S.C. Bischoff // *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* – 2017 – Vol. 36, № 2 – P. 321–347.

78. Fu Y. Associations among Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, the Gut Microbiota, and Intestinal Immunity / Y. Fu, Y. Wang, H. Gao, D. Li, R. Jiang, L. Ge, C. Tong, K. Xu // *Mediators of inflammation* – 2021 – Vol. 2021 – P. 8879227.
79. Fuladi S. Computational Modeling of Claudin Structure and Function / S. Fuladi, R.W. Jannat, L. Shen, C.R. Weber, F. Khalili-Araghi // *International journal of molecular sciences* – 2020 – Vol. 21, № 3 – P. 742.
80. Fumery M. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: A systematic review / M. Fumery, S. Singh, P.S. Dulai, C. Gower-Rousseau, L. Peyrin-Biroulet, W.J. Sandborn // *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* – 2018 – Vol. 16, № 3 – P. 343–356.
81. Garlini L.M. Phase angle and mortality: a systematic review / L.M. Garlini, F.D. Alves, L.B. Ceretta, I.S. Perry, G.C. Souza, N.O. Clausell // *European journal of clinical nutrition* – 2019 – Vol.73, № 4 – P. 495–508.
82. Ghavami S.B. Alterations of the human gut *Methanobrevibacter smithii* as a biomarker for inflammatory bowel diseases / S.B. Ghavami, E. Rostami, A.A. Sephay, S. Shahrokh, H. Balaii, H.A. Aghdaei, M.R. Zali. *Microbial pathogenesis* – 2018 – Vol. 117 – P. 285–289.
83. Ghishan F.K. Epithelial transport in inflammatory bowel diseases / F.K. Ghishan, P.R. Kiela // *Inflammatory bowel diseases* – 2014 – Vol. 20, № 6 – P. 1099–1109.
84. Green N. A review of dietary therapy for IBD and a vision for the future / N. Green, T. Miller, D. Suskind, D. Lee // *Nutrients* – 2019 – Vol. 11, № 5 – P. 947.
85. Hasan T. Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer / T. Hasan, R. Arora, A.K. Bansal, R. Bhattacharya, G.S. Sharma, L.R. Singh // *Experimental & molecular medicine* – 2019 – Vol. 51, № 2 – P. 1–13.
86. Hill R.J. Update on nutritional status, body composition and growth in pediatric inflammatory bowel disease // *World Journal of Gastroenterology* – 2014 – Vol. 20, № 12 – P. 3191–3197.

87. Horowitz S. Increased arginase activity and endothelial dysfunction in human inflammatory bowel disease / S. Horowitz, D.G. Binion, V.M. Nelson, Y. Kanaa, P. Javadi, Z. Lazarova, C. Andrekopoulos, B. Kalyanaraman, M.F. Otterson, P. Rafiee // *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology* – 2007 – Vol. 292, № 5 – P. G1323–G1336.
88. Joo E. Enteral supplement enriched with glutamine, fiber, and oligosaccharide attenuates experimental colitis in mice / E. Joo, S. Yamane, A. Hamasaki, N. Harada, T. Matsunaga, A. Muraoka, K. Suzuki, D. Nasteska, T. Fukushima, T. Hayashi, H. Tsuji, K. Shide, K. Tsuda, N. Inagaki // *Nutrition* – 2013 – Vol. 29, № 3 – P. 549–555.
89. Kakodkar S. Diet as a therapeutic option for adult inflammatory bowel disease / S. Kakodkar, E.A. Mutlu // *Gastroenterology Clinics of North America* – 2017 – Vol. 46, № 4 – P. 745–767.
90. Kamal A. Influence of dietary restriction on irritable bowel syndrome / A. Kamal, M. Pimentel // *American journal of Gastroenterology* – 2019 – Vol. 114, № 2 – P. 212–220.
91. Kany S. Cytokines in inflammatory disease / S. Kany, J.T. Vollrath, B. Relja // *International journal of molecular sciences* – 2019 – Vol. 20, № 23 – P. 6008.
92. Kaplan G.G. The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: epidemiology / G.G. Kaplan, C.N. Bernstein, S. Coward, A. Bitton, S.K. Murthy, G.C. Nguyen, K. Lee, J. Cooke-Lauder, E.I. Benchimol // *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology* – 2019 – Vol. 2, № 1 – P. 6–16.
93. King J.A. Paradoxical trends in hospitalization rates for the inflammatory bowel diseases between the Western world and newly industrialized countries: a study of the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) / J.A. King, F. Underwood, N. Panaccione, J. Quan, P. Kotze, S.C. Ng, S. Ghosh, P.L. Lakatos, T. Jess, R. Panaccione, C.H. Seow, S. Ben-Horin, J. Burisch J, J.F. Colombel, E.V. Loftus, R. Geary, J. Halfvarson, G.G. Kaplan // *Lancet Gastroenterology and Hepatology* – 2019 – Vol. 4, № 4 – P. 287–295.

94. Knyazev O. Combined therapy with adalimumab and mesenchymal stromal cells contributes to reduction in the degree of inflammation in ulcerative colitis / O. Knyazev, A. Kagramanova, D. Kulakov, M. Zvyaglova, A. Parfenov // *Journal of Crohn's and colitis* – 2019 – Vol. 13, Suppl. 1 – P. S350.
95. Kuenzig E. The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: indirect costs of IBD care / E. Kuenzig, L. Lee, W. El-Matary, A.V. Weizman, E.I. Benchimol, G.G. Kaplan, G.C. Nguyen, C.N. Bernstein, A. Bitton, K. Lee, J. Cooke-Lauder, S.K. Murthy // *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology* – 2019 – Vol. 2, № 1 – P. 34–41.
96. Lambert K. Dietary intake in adults with inflammatory bowel disease / K. Lambert, D. Pappas, C. Miglioretto, A. Javadpour, H. Reveley, L. Frank, M.C. Grimm, D. Samocha-Bonet, G.L. Hold // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* – 2021 – Vol. 54, № 6 – P. 742–754.
97. Li K. Relationship between combined histologic and endoscopic endpoints and efficacy of ustekinumab treatment in patients with ulcerative colitis / K. Li, C. Marano, H. Zhang, F. Yang,, W.J. Sandborn, B.E. Sands, B.G. Feagan, D.T. Rubin, L. Peyrin-Biroulet, J.R. Friedman, G. De Hertogh // *Gastroenterology* – 2020 – Vol. 159, № 6 – P. 2052–2064.
98. Lichtenstein G.R. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults / G.R. Lichtenstein, E.V. Loftus, K.L. Isaacs, M.D. Regueiro, L.B. Gerson, B.E. Sands // *American journal of gastroenterology* – 2018 – Vol. 113, № 4 – P. 481–517
99. Limketkai B.N. Dietary interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease / B.N. Limketkai, Z. Iheozor-Ejiofor, T. Gjuladin-Hellon, A. Parian, L.E. Matarese, K. Bracewell, J.K. MacDonald, M. Gordon, G.E. Mullin // *Cochrane Database of Systematic Reviews* – 2019 – № 2 – CD012839.

100. Liu Y. Human junction adhesion molecule regulates tight junction resealing in epithelia / Y. Liu, A. Nusrat, F.J. Schnell, T.A. Reaves, S. Walsh, M. Pochet, C.A. Parkos // *Journal of cell science* – 2000 – Vol. 113, Pt. 13 – P. 2363–2374.
101. Lucendo A.J. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease / A.J. Lucendo, L.C. De Rezende // *World Journal of Gastroenterology* – 2009 – Vol. 15, № 17 – P. 2081–2088.
102. Malvão L.D. Fecal calprotectin as a noninvasive test to predict deep remission in patients with ulcerative colitis / L.D. Malvão, K. Madi, B.C. Esberard, R.F. de Amorim, K.D.S. Silva, K. Farias E. Silva, H.S.P. de Souza, A.T.P. Carvalho // *Medicine* – 2021 – Vol. 100, № 3 – P. e24058.
103. Marcil V. A Cross-Sectional Study on Malnutrition in Inflammatory Bowel Disease: Is There a Difference Based on Pediatric or Adult Age Grouping? / V. Marcil, E. Levy, D. Amre, A. Bitton, A.M.G. A Sant'Anna, A. Szilagy, D. Sinnott, E.G. Seidman // *Inflammatory bowel diseases* – 2018 – Vol. 25, 8 – P. 1428–1441.
104. Marsh A. Food avoidance in outpatients with inflammatory bowel disease—who, what and why / A. Marsh, J. Kinneally, T. Robertson, A. Lord, A. Young, G. Radford-Smith // *Clinical Nutrition* – 2019 – №31 – P. 10–16.
105. Mattiello R. Reference values for the phase angle of the electrical bioimpedance: Systematic review and meta-analysis involving more than 250,000 subjects / R. Mattiello, M.A. Amaral, E. Mundstock, P.K. Ziegelmann // *Clinical Nutrition* – 2020 – Vol. 39, № 5 – P. 1411–1417.
106. Meier R. Nutrition in inflammatory bowel diseases (IBD) [Ernahrung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)] // *Aktuelle Ernährungsmedizin* – 2012 – Vol. 37, № 6 – P. 349–362.
107. Nakase H. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease / H. Nakase, M. Uchino, S. Shinzaki, M. Matsuura, K. Matsuoka, T. Kobayashi, M. Saruta, F. Hirai, K. Hata, S. Hiraoka, M. Esaki, K. Sugimoto, T. Fuji, K. Watanabe, S. Nakamura, N. Inoue, T. Itoh, M. Naganuma, T. Hisamatsu, M.

Watanabe, ... K. Koike // *Journal of gastroenterology* – 2020 – Vol. 56, № 6 – P. 489–526.

108. Narang V., Kaur R., Garg B. et al. Association of endoscopic and histological remission with clinical course in patients of ulcerative colitis / V. Narang, R. Kaur, B. Garg, R. Mahajan, V. Midha, N. Sood, A. Sood // *Intestinal Research* – 2018 – Vol. 16 – P. 55–61.

109. Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Kaplan, G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*, 390(10114),2769-2778.6736(17)324480, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)

110. Nishida A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease / A. Nishida, R. Inoue R, O. Inatomi, S. Bamba, Y. Naito, A. Andoh // *Clinical journal of Gastroenterology* – 2018 – Vol. 11, № 1 – P. 1–10.

111. Peery A.F. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018 / A.F. Peery, S.D. Crockett, C.C. Murphy, J.L. Lund, E.S. Dellon, J.L. Williams, E.T. Jensen, N.J. Shaheen, A.S. Barritt, S.R. Lieber, B. Kochar, E.L. Barnes, Y.C. Fan, V. Pate, J. Galanko, T.H. Baron, R.S. Sandler // *Gastroenterology* – 2019 – Vol. 156, № 1 – P. 254–272.

112. Pereira M.M.E. The Prognostic Role of Phase Angle in Advanced Cancer Patients: A Systematic Review / M.M.E. Pereira, M.D.S.C. Queiroz, N.M.C. de Albuquerque, J. Rodrigues, E.V.M. Wiegert, L. Calixto-Lima, L.C. de Oliveira / *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* – 2018 – Vol. 33, № 6 – P. 813–824.

113. Ratajczak A.E. Nutrients in the Prevention of Osteoporosis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases / A.E. Ratajczak, A.M. Rychter, A. Zawada, A. Dobrowolska, I. Krela-Każmierczak // *Nutrients* – 2020 – Vol. 12, № 6 – P. 1702.

114. Ratajczak A.E. Does Folic Acid Protect Patients with Inflammatory Bowel Disease from Complications? / A.E. Ratajczak, A. Szymczak-Tomczak, A.M. Rychter, A. Zawada, A. Dobrowolska, I. Krela-Kaźmierczak // *Nutrients* – 2021 – Vol. 13, № 11 – P. 4036.
115. Rubin D.T. Long ACG Clinical Guideline: ulcerative colitis in adults / D.T. Rubin, A.N. Ananthakrishnan, C.A. Siegel, B.G. Sauer, M.D Long // *American journal of Gastroenterology* – 2019 – Vol. 114, № 3 – P. 384–413.
116. Ruperto M. The Extracellular Mass to Body Cell Mass Ratio as a Predictor of Mortality Risk in Hemodialysis Patients / M. Ruperto, G. Barril // *Nutrients* – 2022 – Vol. 14, № 8 – P. 1659.
117. Salinas H. Does preoperative total parenteral nutrition inpatients with ulcerative colitis produce better outcomes / H. Salinas, A. Dursun, I. Konstantinidis, D. Nguyen, P. Shellito, R. Hodin, L. Bordeianou // *International Journal of Colorectal Disease* – 2012 – Vol. 27, № 11 – P. 1479–1483.
118. Schreiner P. Nutrition in Inflammatory Bowel Disease / P. Schreiner, M. Martinho-Gruerber, D. Studerus, S.R. Vavricka, H. Tilg, L. Biedermann // *Digestion* – 2020 – Vol. 101, Suppl. 1 – P. 120–135.
119. Sureda A. Adherence to the Mediterranean diet and inflammatory markers / A. Sureda, M.D.M. Bibiloni, A. Julibert, C. Bouzas, Argelich E, Llompart I, A. Pons, J.A. Tur // *Nutrients* – 2018 – Vol. 10, № 1 – E62.
120. Sahu P., Kedia S., Vuyyuru S.K., Bajaj A., Markandey M., Singh N., Singh M., Kante B., Kumar P., Ranjan M., Sahni P., Panwar R., Sharma R., Das P., Makharia G., Travis S.P.L., Ahuja V. Randomised clinical trial: exclusive enteral nutrition versus standard of care for acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021 Mar; 53(5): 568–576. doi: 10.1111/apt.16249. Epub 2021 Jan 13. Erratum in: *Aliment Pharmacol Ther.* 2021 Nov; 54(9): 1224–1227. PMID: 33440046.
121. Tatiya-Aphiradee N. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis / N. Tatiya-Aphiradee, W. Chatuphonprasert, K. Jarukamjorn //

Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology – 2018 – Vol. 30, № 1 – P. 1–10.

122. Taylor L. Cross-sectional analysis of overall dietary intake and mediterranean dietary pattern in patients with Crohn's disease / L. Taylor, A. Almutairdi, N. Shommu, R. Fedorak, S. Ghosh, R.A. Reimer, R. Panaccione, M. Raman // *Nutrients* – 2018 – Vol. 10, 11 – P. E1761.

123. Triantafillidis J.K. The role of total parenteral nutrition in inflammatory bowel disease: current aspects / J.K. Triantafillidis, A.E. Papalois // *Scandinavian journal of gastroenterology* – 2014 – Vol. 49, № 1 – P. 3–14.

124. Ungaro R. A Treat-to-Target Update in Ulcerative Colitis: A Systematic Review / R. Ungaro, J.F. Colombel, T. Lissos, L. Peyrin-Biroulet // *American journal of gastroenterology* – 2019 – Vol. 114, № 6 – P. 874–83.

125. Weber A.T. Popular Diet Trends for Inflammatory Bowel Diseases: Claims and Evidence / A.T. Weber, N.D. Shah, J. Sauk, B.N. Limketkai // *Current treatment options in gastroenterology* – 2019 – Vol. 17, № 4 – P. 564–576.

126. Xu F. Dietary intake patterns among adults with inflammatory bowel disease in the United States, 2015 / F. Xu, S. Park, Y. Liu, K.J. Greenlund // *PLoS One* – 2021 – Vol. 16, № 4 – e0250441.

127. Yamamoto E., T.N. Jørgensen. Immunological effects of vitamin D and their relations to autoimmunity / E. Yamamoto, T.N. Jørgensen // *Journal of autoimmunity* – 2019 – Vol. 100 – P. 7–16.

128. Zakiryaeva P. Role of immunocorrective therapy in non-specific ulcerative colitis / P. Zakiryaeva, N. Mamurova, D. Nosirova // *Жамият ва инновациялар – Общество и инновации – Society and innovations Special* – 2020 – № 1.

Скрининг нутриционного риска (NRS2002)

Ф. И. О. пациента _____

Год и дата рождения _____

Отделение (№ истории болезни) _____

Дата поступления в стационар _____

Основной диагноз _____

1. Начальный скрининг (проводится в первые сутки от момента поступления)

А. Величина индекса массы тела (ИМТ) < 20,5кг/м ² ?	да	нет
Б. Уменьшилось ли количество принимаемой пищи в течение последней недели?	да	нет
В. Отмечалась ли в последние три месяца потеря массы тела?	да	нет
Г. Имеется ли какое-либо тяжелое заболевание?	да	нет

– Если хотя бы на один вопрос дан утвердительный ответ, следует выполнить «Окончательный скрининг».

– Если на все вопросы даны отрицательные ответы, следует провести начальный скрининг через 7 дней.

– Если планируется обширное оперативное вмешательство – рассмотрите проведение превентивной нутриционной терапии.

2. Окончательный скрининг

	Нарушения нутриционного статуса		Тяжесть заболевания
0	Нормальный нутриционный статус	0	Отсутствие нарушения метаболизма, нормальные нутриционные потребности
1	Потеря массы тела > 5% за 3 мес. или Потребление пищи в последнюю неделю в количестве, которое удовлетворяет нормальные потребности на 50–75%	1	Например, перелом бедренной кости, хроническое заболевание, в особенности с острыми осложнениями: цирроз, ХОБЛ, хр. гемодиализ, диабет, онкологические заболевания
2	Потеря массы тела > 5% за 2 мес. или ИМТ 18,5–20,5 + общее ухудшение состояния или Потребление пищи в последнюю неделю в количестве, которое удовлетворяет нормальные потребности на 25–50%	2	Например, обширные оперативные вмешательства на органах брюшной полости, инсульт, тяжелая пневмония, онкогематологические заболевания, кишечная непроходимость
3	Потеря массы тела > 5% за 1 мес. (> 15% за 3 мес.) или ИМТ < 18,5 + общее ухудшение состояния или Потребление пищи в последнюю неделю в количестве, которое удовлетворяет нормальные потребности на 0–25%	3	Например, пациенты реанимационного профиля (APACHE > 10), ЧМТ, трансплантация костного мозга, тяжелый геморрагический инсульт, тяжелые инфекции (сепсис), ожоги > 50% поверхности тела, тяжелый острый панкреатит

+ 1 балл (если возраст ≥ 70 лет).

Всего баллов

3. Оценка и действия

0 баллов – риск отсутствует.

1–2 балла – умеренный риск (повторный скрининг через 7 дней, если планируется оперативное вмешательство: рассмотреть вопрос о проведении предоперационной нутриционной терапии).

≥ 3 балла – высокий риск (пациенту необходима нутриционная терапия).