

На правах рукописи

СМИРНОВА ОЛЬГА АНДРЕЕВНА

**НУТРИЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ
ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2024

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Научный руководитель:

Князев Олег Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий отделением патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

Официальные оппоненты:

Минушкин Олег Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Главный гастроэнтеролог Главного медицинского управления делами Президента РФ.

Мнацаканян Марина Генриковна – доктор медицинских наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением Университетской клинической больницы № 1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 72.1.008.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы по адресу: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, с. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ по адресу: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, с. 6, и на сайте организации (www.mknc.ru).

Автореферат разослан _____ 2024 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Васнев Олег Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационного исследования

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 (Биннатли Ш.А., Алешин Д.В., Куликов А.Э., Романов Р.И., 2019; Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., Веселов А.В., Никонов Е.Л., 2020).

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 (Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C. et al, 2019).

При тяжелом течении ЯК требуется комплексный лечебный подход с включением нутриционной поддержки. На пути лечения 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 Marcil V. и соавт., признаки развиваются в 85% случаев; по данным Барановского А.Ю., Назаренко Л.И., признаки развиваются в 70–80% случаев). 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 (Костюченко Л.Н., 2012; Луговкина А.А., Рудакова Л.О., Крюкова Н.А., Бессонов А.А., Скворцов В.В., 2019; Green N., Miller T., Suskind D., Lee D., 2019; Limketkai B.N., Iheozor-Ejiofor Z., Gjuladin-Hellon T., Parian A., Matarese L.E., Bracewell K., MacDonald J.K., Gordon M., Mullin G.E., 2019; Lucendo A.J., De Rezende L.C., 2009).

Таким образом, нутриционная поддержка как вспомогательный компонент терапии необходима дополнительно к основному лечению ЯК.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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 исследования

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.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Выявление ранних стадий катаболизма на основании показателей снижения фазового угла способствует своевременной коррекции нутритивных нарушений.
2. Предложен алгоритм выбора нутриционной поддержки на основании уровня или концентрации цитруллина сыворотки крови и комплексной оценки белково-энергетической недостаточности.
3. Модифицирована 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.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенной работы, выводы и практические рекомендации внедрены в лечебную практику отделений ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.

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

Апробация материалов диссертации

Опубликованы 6 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), на 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.

Личный вклад автора

Автор лично участвовал в разработке темы и выполнял диагностические исследования по оценке нутриционной недостаточности, участвовал в ведении пациентов,

проводил медико-статистический анализ полученных результатов, оформлял научные статьи, тезисы и выступал на научно-практических конференциях и конгрессах, оформлял диссертационную работу.

Структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», трех глав обсуждения 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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал 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 для решения поставленных в диссертационном исследовании задач включены 122 пациента с ЯК тяжелого течения, которые соответствовали критериям включения. Исследование одобрено локальным этическим комитетом МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на обследование и публикацию результатов.

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 активные пациенты работоспособного возраста. Большинство из пациентов составляли мужчины $n = 75$ (61,5%), женщины $n = 47$ (38,5%) (таблица 1).

Исходя из разработанных критериев «включения» и «исключения», мы включили в исследование и проанализировали результаты лечения больных ЯК в соответствии с дизайном, представленном на рисунке 2. Пациенты были распределены на группы с учетом проводимой основной терапии и нутриционной поддержки. Схемы традиционной и модифицированной нутриционной поддержки будут описаны ниже.

Больные с тяжелым течением язвенного колита были разделены с учетом оптимизированной терапии язвенного колита и вида нутриционной поддержки на следующие группы:

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 нутриционную поддержку по модифицированной схеме.

Среди 122 больных язвенным колитом, согласно критериям индекса Мейо, среднетяжелое либо тяжелое течение наблюдалось у 87 человек, средний балл составлял 8,8 у среднетяжелых, а у тяжелых 35 человек - 10,4 балла. Стоит отметить, что в группе со среднетяжелыми атаками средний балл представляет собой верхнюю границу нормы. Несмотря на то что по индексу Мейо это определялось как среднетяжелая степень тяжести, все же индекс Мейо приближался к верхней границе, что позволяло оценивать пациентов как тяжелых (таблица 2).

Таблица 2. 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 групп.

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

С учетом индекса Мейо все больные язвенным колитом были также распределены по степени тяжести, данные представлены ниже в таблице 3.

Таблица 3. 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 групп.

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

Среднетяжелая форма была диагностирована нами у 71,5% (n = 88) больных. Больные 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.

Всем пациентам был проведен общепринятый скрининг нутриционного риска NRS2002 для оценки объема нутриционной поддержки (Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / главные редакторы: С.С. Петриков, М.Ш. Хубутия, Т.С. Попова, 2023).

Скрининг включал следующие критерии: сокращение объема принимаемой пищи от привычного, процент потери массы тела за последние 3 месяца, а также индекс массы тела. Скрининг NRS2002 представлен в приложении.

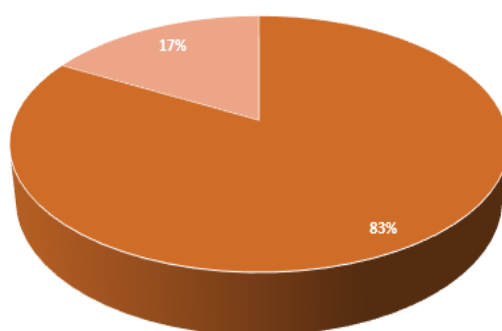


Рисунок 1. Распределение пациентов по результатам скрининга NRS2002 (n = 122)

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, во 2-й группе у 33 человек (87%) по результатам скрининга было 3 балла и более и у 5 человек (13%) 1–2 балла, по результатам скрининга 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 (рисунок 1).

Для выполнения задач диссертационной работы был разработан дизайн исследования, который представлен на схеме ниже (рисунок 2).

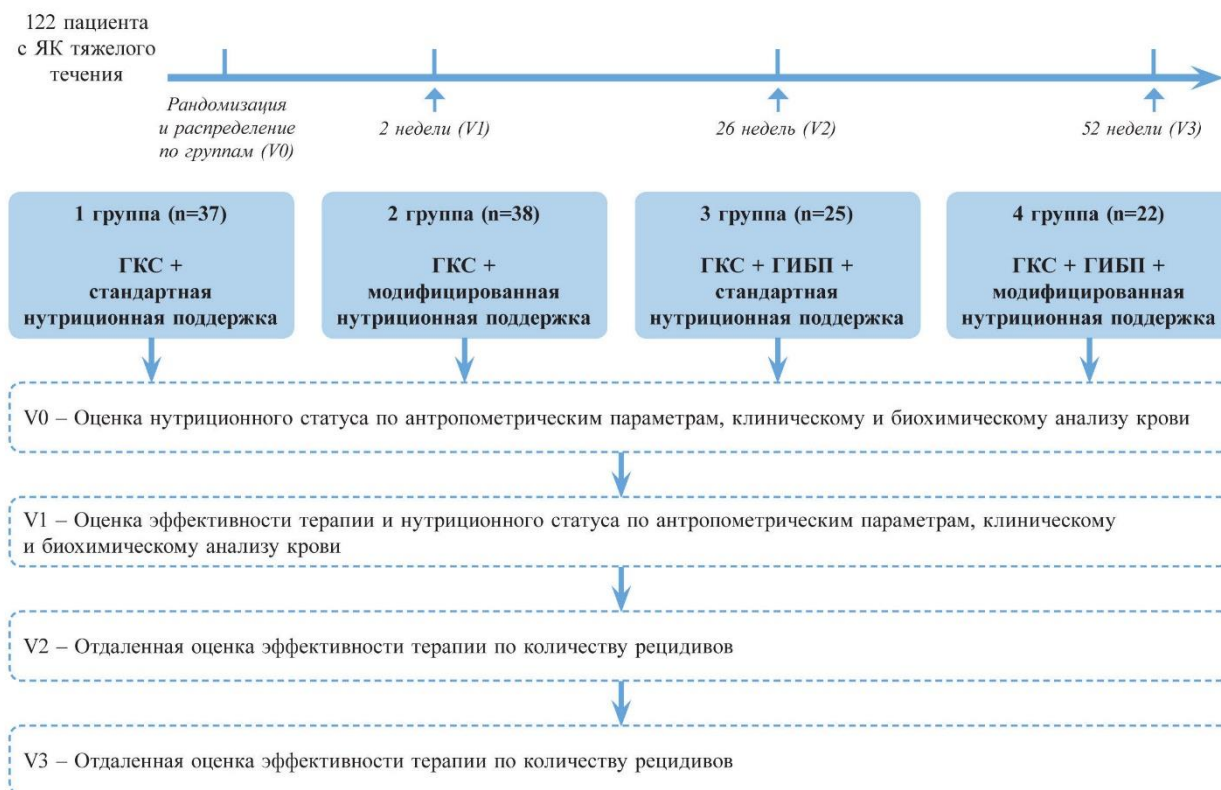


Рисунок 2. Дизайн исследования (n = 122)

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

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

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Statistica 6.0, MS 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 распределении использовали критерии

Манна – Уитни (U) и Вилкосона (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).

Риск рецидива язвенного колита оценивался с помощью расчета отношения шансов (ОШ), а статистическая значимость отношения шансов оценивалась исходя из значений 95%-ного доверительного интервала.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами была поставлена задача выяснить, какая схема нутриционной поддержки более эффективна – стандартная или модифицированная. С учетом разделения по группам (см. рисунок 2) пациенты 1-й ($n = 37$) и 3-й групп ($n = 25$) 95% группы получали традиционную схему, а 2-й ($n = 39$) и 4-й групп ($n = 22$) – модифицированную схему нутриционной поддержки. Все группы были равномерные по полу, возрасту и активности язвенного колита, это позволило провести сравнительный анализ 1-й и 2-й групп, а также 3-й и 4-й групп. Все пациенты получали парентеральное питание: аминокислотные составы парентеральные + глюкоза 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 представлены в таблице 4.

Модифицированная схема отличалась от традиционной тем, что при модифицированной в качестве дополнительного питания были добавлены белково-энергетические смеси (в том числе пептидные) в объеме 400–600 ккалорий в сутки пациентам с тяжелым течением язвенного колита.

Таблица 4. 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 1-й линии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-аминосалицилаты (сульфасалазин, месалазин) • Глюкокортикостероиды • Иммуносупрессоры (азатиоприн) <p>Препараты 2-й линии:</p> <p>Биологическая терапия</p>	<p>Базисная терапия</p> <p>Препараты 1-й линии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-аминосалицилаты (сульфасалазин, месалазин) • Глюкокортикостероиды • Иммуносупрессоры (азатиоприн) <p>Препараты 2-й линии:</p> <p>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><u>Сипинговое питание:</u></p> <p>белково-энергетические смеси (олигомерные / полимерные смеси, в том числе в зависимости от показателей цитруллина сыворотки крови) 400–600 ккалорий в сутки</p>

Для оценки нутритивного статуса нами были измерены антропометрические параметры. Достоверных различий по толщине кожно-жировой складки над трицепсом и объема плеча между пациентами 1-й и 2-й группы не было выявлено, а также между

пациентами 3-й и 4-й группы на точках контроля измерения V0 и V1. Полученные результаты не позволили нам оценить эффективность лечения модифицированной нутриционной схемой только по антропометрическим параметрам при коротких сроках применения нутриционной поддержки.

Именно это определило необходимость дальнейшего исследования метаболического статуса пациента и требовало применения дополнительных методов оценки эффективности нутриционной поддержки.

Оценка отдельных клинико-лабораторных показателей во всех группах проводилась с учетом эффективности терапии; сравнение проводилось между 1-й и 2-й группой, 3-й и 4-й группой. Нами были отобраны наиболее значимые параметры: общий белок, альбумин и С-реактивный белок.

При проведении статистического анализа нами были получены достоверно значимые отличия между 1-й и 2-й группой после лечения: в анализе крови показатели общего белка ($p = 0,004$) и альбумина ($p = 0,015$) увеличились во 2-й группе, что расценивалось как эффективное лечение модифицированной схемой нутриционной поддержки.

Оценивался параметр С-реактивный белок крови и выявлено достоверное его снижение на 12-й день ($p = 0,037$), что говорило об уменьшении воспалительной активности и более эффективной терапии у пациентов 2-й группы (рисунки 3, 4, 5).

Также проведена сравнительная оценка параметров общего белка, альбумина и СРБ у пациентов 3-й и 4-й групп на 12-й день (рисунки 6, 7, 8). Было выявлено достоверное различие между 2-й и 4-й группой на 11 ± 2 дня: уровень общего белка ($p = 0,014$) и альбумина ($p = 0,020$) увеличился в 4-й группе, что говорит о более эффективном влиянии модифицированной схемы у пациентов, получавших биологическую терапию по поводу язвенного колита тяжелого течения. В 4-й группе по сравнению с 3-й группой достоверно снижался С-реактивный белок ($p = 0,037$), что показано на рисунках 6, 7, 8.



Рисунок 3. Уровень общего белка на фоне проводимой терапии в 1-й и 2-й группах

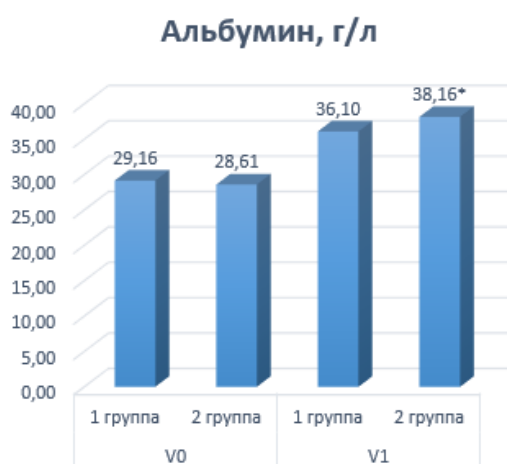


Рисунок 4. Уровень альбумина на фоне проводимой терапии в 1-й и 2-й группах



Рисунок 5. Уровень С-реактивного белка на фоне проводимой терапии в 1-й и 2-й группах



Рисунок 6. Уровень общего белка на фоне проводимой терапии в 3-й и 4-й группах



Рисунок 7. Уровень альбумина на фоне проводимой терапии в 3-й и 4-й группах



Рисунок 8. Уровень С-реактивного белка на фоне проводимой терапии в 3-й и 4-й группах

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

Прогноз рисков повторных атак у больных с тяжелым течением язвенного колита

Для решения третьей задачи диссертационной работы были проведены оценки риска возникновения рецидивов язвенного колита и эффективности противовоспалительной терапии, что является важной составляющей в программе наблюдения за больными ВЗК. Принятие рационального решения в плане поддерживающей терапии язвенного колита основано на правильной оценке степени риска рецидива заболевания на фоне проводимого лечения.

Были оценены риски рецидивов язвенного колита в отдаленном периоде во всех четырех группах больных, данные представлены в таблицах 5,6.

Таблица 5. Сравнительная таблица частоты рецидивов между 1-й и 2-й группой

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

Сравнительный анализ через 26 недель показал отсутствие достоверных различий в частоте рецидивов между 1-й и 2-й группой, а через 52 недели между 1-й и 2-й группой выявили достоверные различия ($p < 0,05$) по количеству рецидивов.

Таблица 6. Сравнительная таблица частоты рецидивов 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 частоте рецидивов 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 частоты рецидивов в течение двух лет доказано, что в группах 2-й и 4-й, где пациенты дополнительно к основной терапии язвенного колита получали модифицированную схему нутриционной поддержки, рецидивов было меньше, чем в группах 1 и 3 (таблицы 7, 8).

Таблица 7. Прогноз рисков повторных атак 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 8. Прогноз рисков повторных атак 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%				

Проведен анализ частоты рецидивов через 26 недель для оценки прогноза повторных атак язвенного колита между 1-й и 2-й группами (ОШ 1,588, 95% ДИ 0,250–10,097), а также между 3-й и 4-й группами с помощью четырехпольной таблицы сопряжения. Вероятно, для оценки прогноза рисков требуется отдаленная оценка, так как на фоне основной терапии традиционные и модифицированные схемы влияют совместно с основной терапией язвенного колита. В исследовании также проведена оценка прогнозов рисков повторных атак язвенного колита тяжелого течения через 52 недели между 1-й и 2-й, а также между 3-й и 4-й группами. Данные представлены в таблицах 9 и 10.

Таблица 9. Прогноз рисков повторных атак язвенного колита между 1-й и 2-й группами 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 10. Прогноз рисков повторных атак язвенного колита между 3-й и 4-й группами 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%				

Проведенный анализ рецидивов язвенного колита через 52 недели для оценки прогноза повторных атак язвенного колита между 1-й и 2-й (ОШ 4,321, 95% ДИ 1,082–17,252), а также между 3-й и 4-й группами (ОШ 9,882, 95% ДИ 1,123–86,988).

На основании полученных данных мы сделали вывод, что риск развития рецидива ЯК или усиление воспаления при оценке по индексу Мейо при проведении противовоспалительной терапии как ГКС, так и ГИБП в сочетании с модифицированной

схемой нутритивной поддержки в комплексной терапии язвенного колита ниже, чем при проведении стандартной терапии в течение года наблюдения.

В соответствии с поставленной задачей было проведено биоимпедансное исследование состава тела у пациентов с тяжелым течением язвенного колита и индексом Мейо выше 9 баллов ($n = 35$).

Метод биоимпедансного анализа состава тела позволяет не только уточнить дефициты белка, энергодефициты, но и выбрать объем нутритивной коррекции. Использование специально разработанной программы ABC-01_0362 для аппарата ABC-1 Медасс позволяло провести автоматизированный анализ полученного результата в сравнении с выборкой пациентов с сохранными характеристиками нутритивного статуса и выявить те отклонения, которые необходимо учесть в программе нутриционной поддержки конкретного больного.

По литературным данным повышенный риск нутритивных нарушений определяется в интервале фазового угла $4,4^\circ < \Phi У < 5,4^\circ$, а высокий риск нутритивных нарушений — при значениях фазового угла менее $4,4^\circ$ (Николаев Д.В., Щелыкалина С.П., 2021).

В результате исследования нами были выявлены изменения фазового угла у пациентов с тяжелым течением язвенного колита: у 65% мужчин и 53,3% женщин с осложненным течением ЯК из общей группы пациентов были выявлены низкие значения ФУ, у 35% мужчин и 46,7% женщин нормальные параметры фазового угла (рисунок 9).



Рисунок 9. Распределение значений фазового угла в группе пациентов ($n = 35$)

Данные, представленные на рисунке 9, позволили верифицировать наличие длительного хронического заболевания и активного системного воспаления именно при язвенном колите высокой активности, так как у большинства пациентов были низкие или нормальные значения фазового угла.

Алгоритм проведения нутриционной поддержки с использованием дополнительных маркеров нутриционной недостаточности у больных язвенным колитом

Цитруллин – дополнительный маркер оценки нутриционного статуса пациента. Активное функциональное состояние кишечника проявляет себя полноценной возможностью усвоения нутриентов тонкой кишкой. Оценка цитруллина сыворотки крови, синтезируемого энтероцитами, позволила оценить функциональное состояние тонкой кишки у пациентов с тяжелым течением язвенного колита.

Среди наблюдаемых пациентов ($n = 35$) с тяжелым течением язвенного колита провели исследование уровня цитруллина сыворотки крови, его значение составило $36,1 \pm 10,8$ мкмоль/л, что соответствовало нормальным показателям по данным литературы (Кузьмина Т.Н., 2020; Кузьмина Т.Н. Костюченко Л.Н., Петраков А.В., 2017).

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 которого составило $19,1 \pm 2,3$ мкмоль/л, что нами было расценено как сниженный функциональный резерв тонкой кишки, и в таком случае пациенту рекомендована пептидная смесь, с учетом возможности ее полноценного усвоения.

В рамках задачи диссертационной работы был проведен корреляционный анализ между фазовым углом и цитруллином сыворотки крови, в результате которого была выявлена положительная корреляционная связь ($r = 0,5$).

Именно это доказало, что общее воспаление и метаболический процесс при тяжелом течении язвенного колита влияет на угнетение синтеза аминокислоты эпителием тонкой кишки (рисунок 10).

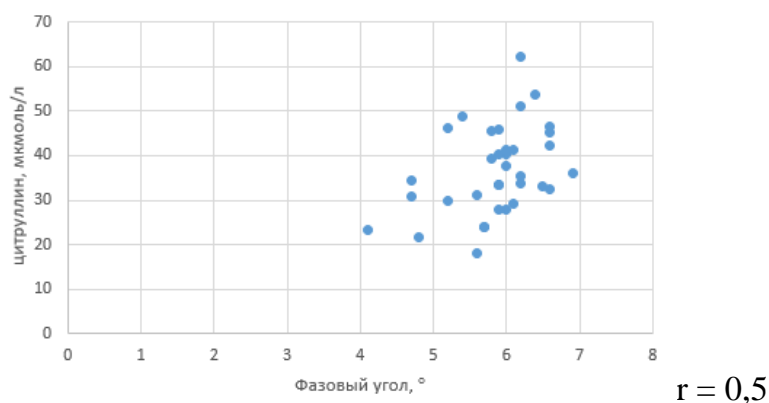


Рисунок 10. Корреляция между фазовым углом и цитруллином сыворотки крови у пациентов с тяжелым течением язвенного колита

В соответствии с пятой задачей исследования разработан алгоритм для усовершенствования нутриционной поддержки при тяжелой атаке язвенного колита (рисунок 11).



Рисунок 11. Алгоритм выбора схемы нутриционной поддержки на основании скрининга NRS2002 и уровня цитрулина сыворотки крови

Разработанный и предложенный нами алгоритм выбора схемы нутриционной поддержки на основании концентрации цитрулина в сыворотке крови и комплексной оценки нутриционного статуса у пациентов с тяжелым течением язвенного колита позволит повысить эффективность противовоспалительной терапии заболевания и уменьшить количество рисков рецидивов атак язвенного колита.

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 в 2-й и 4-й группах 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 РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Смирнова О.А.**, Костюченко Л.Н., Ручкина И.Н. Перспективы нутриционной поддержки больных язвенным колитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 2. – С. 121–125.
2. Костюченко Л.Н., **Смирнова О.А.**, Кузьмина Т.Н., Шумилина Д.В., Крутько Я.И. Стратегия повышения эффективности нутриционной поддержки // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10 (3). – С. 518–522.
3. Ручкина И.Н., **Смирнова О.А.**, Костюченко Л.Н. Нутриционная поддержка при язвенном колите у лиц пожилого возраста // Клиническая геронтология. – 2013. – Т. 19, № 3–4. – С. 43–46.
4. Костюченко Л.Н., **Смирнова О.А.**, Кузьмина Т.Н., Князев О.В., Сильвестрова С.Ю., Петраков А.В., Лищинская А.А., Болдырева О.Н. Иммунологические маркеры как критерии нутриционной недостаточности у больных язвенным колитом тяжелого и осложненного течения // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1 (9). – С. 1852–1857.
5. Князев О.В., Хомерики С.Г., Каграманова А.В., Лищинская А.А., **Смирнова О.А.**, Носкова К.К., Парфенов А.И. Достижение гистологической ремиссии язвенного колита при комбинированной антицитокиновой и клеточной терапии. Терапевтический архив. 2021; 93(12): 1435–1442.
6. **Olga Smirnova**, Ljudmila Kostjuchenko, Tatijana Kuzmina, Oleg Knjazev, Aleksandr Petrakov, Svetlana Silvestrova. Serum citrulline is a helpful marker to select the right nutritional support in patients with ulcerative colitis. Research articles in medicine & pharmacy, 2015. Supplement I. Abstracts from VII Latvian Gastroenterology Congress with International participation. Riga. – 2015. – P. 46.

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).