

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Давыдова Ольга Евгеньевна

**Оптимизация диагностики и лечения пациентов с тяжелыми формами
язвенного колита**

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук,
доцент С. Е. Каторкин

Самара, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	13
1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез язвенного колита.....	13
1.2. Классификации язвенного колита и клиническая характеристика больных с тяжелой формой заболевания.....	17
1.3. Консервативное лечение пациентов с тяжелой формой язвенного колита	21
1.4. Хирургическое лечение больных с тяжелой формой язвенного колита	25
1.5. Роль микробиологического исследования в диагностике и перспективы улучшения результатов лечения пациентов с тяжелой формой язвенного колита.....	27
ГЛАВА 2. Характеристика клинических наблюдений и методы исследования	31
2.1. Дизайн исследования.....	31
2.2. Общая характеристика пациентов групп сравнения	34
2.3. Методы обследования	39
2.4. Методы лечения	45
2.5. Критерии оценки результатов лечения и качества жизни пациентов	46
2.6. Методы статистической обработки результатов	48
ГЛАВА 3. Морфологические и микробиологические особенности биоптатов стенки толстой кишки у пациентов с тяжелыми формами язвенного колита	52
3.1. Морфологическая картина биопсийного материала	52
3.2. Микробиологический пейзаж биоптатов.....	61
ГЛАВА 4. Анализ результатов лечения пациентов в группах сравнения.....	68
4.1. Оценка ближайших результатов лечения больных	68
4.2. Результаты микробиологического исследования биоптатов стенки толстой кишки у пациентов основной группы после лечения	72
4.3. Анализ результатов оперативного лечения больных	75
4.4. Оценка отдаленных результатов лечения пациентов.....	77

4.5. Анализ результатов лечения пациентов в группах сравнения с позиций доказательной медицины	85
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ.....	88
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	107
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Язвенный колит (ЯК) и его осложнения - одна из самых сложных проблем в колопроктологии, с очевидной тенденцией увеличения случаев выявляемости [Ю. А. Шелыгин с соавт., 2015; И. Л. Халиф с соавт., 2018; Ikeya K. et al., 2016]. В структуре заболеваний органов пищеварения по уровню распространенности язвенный колит значительно уступает другим болезням кишечника, но по тяжести течения, частоте осложнений, приводящих к инвалидизации, занимает одно из первых мест во всем мире [Е. В. Максимова с соавт., 2016; В. Л. Ривкин с соавт., 2013; Я. С. Циммерман с соавт., 2013]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, заболеваемость язвенным колитом составляет 50-80 человек на 100.000 населения [Б. Н. Жуков с соавт., 2011; В. Т. Ивашкин с соавт., 2017; Д. И. Абдулганиева с соавт., 2018; A. Dignass et al., 2012], распространенность при этом достигает 505 наблюдений на 100.000 населения [J. Cosnes et al., 2011]. Экономическая и социальная значимость проблемы обусловлена тем, что ЯК в основном страдают люди трудоспособного возраста [Е. А. Белоусова с соавт., 2018; P. Hindryckx et al., 2016; Ikeya K. et al., 2016].

Несмотря на противоречивые данные о патологическом влиянии микроорганизмов на причины развития язвенного колита, их роль в качестве триггера, поддерживающего воспалительный процесс, не вызывает сомнения [Э. Э. Кузнецова с соавт., 2016; Ю. А. Шелыгин с соавт., 2012; M. Alipour et al., 2016]. В настоящее время доказана роль кишечной микрофлоры в патогенезе заболевания и развитии осложнений [О. Ю. Карпухин с соавт., 2017; В. И. Совалкин с соавт., 2017; Ю. А. Шелыгин с соавт., 2015; О. С. Моложавая с соавт., 2016; D. Ishikawa et al., 2017]. По данным литературы, нет единого мнения о назначении антибактериальных препаратов больным с тяжелой формой ЯК. Некоторые авторы не включают их в схемы лечения заболевания [И. Л. Халиф, 2015; С.С. Белоус с соавт., 2015]. Другие считают, что не накоплено достаточно

данных о целесообразности их применения [А.М. Першко с соавт., 2018]. Третьи наоборот, рекомендуют их при тяжелом течении ЯК с выраженной токсемией, наличием микроабсцессов в стенке толстой кишки, угрозе развития осложнений [Е. А. Белоусова с соавт., 2010; Ю. А. Шелыгин с соавт., 2015].

Тяжелую атаку заболевания у больных с язвенным колитом диагностируют у 17,6% пациентов уже при его дебюте [B.S. Ramakrishna et al., 2014; R. Fornaro et al., 2015]. Консервативное лечение не эффективно при этом у 30% больных [Ю. А. Шелыгин с соавт., 2012; Т. Øresland et al., 2015] и добиться ремиссии заболевания не удастся [F.C. Edwards et al., 1963; J.D. Feuerstein et al., 2014]. Поэтому у пациентов с тяжелой атакой заболевания отмечается высокий уровень хирургической активности, при этом смертность составляет 2,9% [Ю. М. Стойко с соавт., 2019; P. Hindryckx et al., 2016; C. Seifarth et al., 2017]. Летальность даже в специализированных колопроктологических отделениях достигает 12-50 % [А. В. Ткачев с соавт., 2012; В. С. Грошилин с соавт., 2018; J.H. Chen et al., 2016]. Риск развития пери- и послеоперационных осложнений у пациентов с тяжелой формой язвенного колита очень высок [М. В. Тимербулатов с соавт., 2013; А. В. Полетова с соавт., 2018; S. Lee-Kong et al., 2016]. При этом, частота их возникновения при плановых вмешательствах, достигает 10%, а при экстренных операциях увеличивается в 6-8 раз [Ю. А. Шелыгин с соавт., 2015; Н. В. Костенко, 2009].

Достижение максимально быстрой и стойкой клинической ремиссии у пациентов с тяжелой формой ЯК, уменьшение количества пери- и послеоперационных осложнений и увеличение вероятности выполнения реконструктивно-восстановительных операций представляет собой актуальную проблему.

Степень разработанности темы исследования

Значительный вклад в изучение проблемы диагностики и лечения язвенного колита внесли А. М. Аминев, Г. И. Воробьев, Ю. А. Шелыгин, Б. Н. Жуков, В. Р. Исаев, В. М. Тимербулатов, М. В. Тимербулатов, Е. А. Белоусова, П. В. Царьков, И. Л. Халиф. В настоящее время из-за роста воспалительных

заболеваний кишечника современные отечественные и иностранные ученые в своих публикациях указывают на необходимость дальнейшей разработки вопросов диагностики и лечения больных с тяжелой формой ЯК в связи с неудовлетворенностью результатами терапии [Ю. А. Шелыгин с соавт., 2015; S. Paramsothy et al., 2017; Y. Wei et al., 2016].

Однако число работ, посвященных комплексной оценке клинических, лабораторных, эндоскопических, иммунологических, генетических, микробиологических факторов в формировании тяжелых форм ЯК недостаточно, а их результаты далеко неоднозначны [А. А. Баранов с соавт., 2011; С. Ситкин с соавт., 2011; В. И. Симаненков с соавт., 2012; А.Е. Dorofeev et al., 2014].

Согласно действующим «Клиническим рекомендациям гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита», у пациентов с тяжелым течением язвенного колита при левостороннем и тотальном поражении используется эмпирический подход в назначении антибактериальной терапии, без учета наличия или отсутствия условно-патогенной микрофлоры у пациента и ее антибиотикорезистентности [В. Т. Ивашкин с соавт., 2017; Ю. А. Шелыгин с соавт., 2015; Ю. А. Шелыгин с соавт., 2018; M.D. Regueiro et al., 2014].

В литературе приводятся данные о проведении исследования качественного и количественного состава пристеночной микробиоты, просветной микрофлоры, исследовании фибриновых пленок с язв толстой кишки [О. В. Рыбальченко с соавт., 2013; Ю. А. Шелыгин с соавт., 2015; П. В. Шумилов, 2010; K.J. Khan et al., 2011]. В тоже время, отсутствуют данные о роли биоптатов, взятых со стенки толстой кишки (из дна язвы, под фибриновой пленкой) для микробиологического исследования и определении его чувствительности к антибактериальным препаратам. Нет данных о методологии этого исследования у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, особенностях транспортировки собранного материала в лабораторию [Клинические рекомендации по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, 2018]. Изучение свойств условно-патогенной микрофлоры, выделенной из

биоптатов стенки толстой кишки, и ее влияния на риск формирования неблагоприятного варианта течения заболевания имеет высокое практическое значение.

Решение этих вопросов позволит обосновать необходимость целенаправленного назначения антибактериальных препаратов у больных с тяжелой формой язвенного колита и тем самым улучшить результаты их лечения.

Цель исследования

Улучшить результаты диагностики и лечения пациентов с тяжелыми формами язвенного колита путем целенаправленной антибактериальной терапии, подобранной на основании результатов микробиологического исследования биоптатов стенки толстой кишки.

Задачи исследования

1. Разработать и внедрить в клиническую практику способ забора биоптатов стенки толстой кишки и контейнер для транспортировки материала для микробиологического исследования у больных с тяжелой формой язвенного колита.

2. Изучить особенности микрофлоры, выделенной из биоптатов стенки толстой кишки и ее резистентность к антибиотикам.

3. Разработать и внедрить в клиническую практику программное обеспечение, позволяющее пациентам с тяжелой формой язвенного колита самостоятельно проводить динамическое наблюдение за своим состоянием.

4. Сравнить результаты лечения пациентов при эмпирическом и целенаправленном назначении антибактериальной терапии, основанном на результатах микробиологического исследования биоптатов стенки толстой кишки.

5. Оценить эффективность схемы с целенаправленным назначением антибактериальных препаратов у пациентов с тяжелой формой язвенного колита в ближайший и отдаленный периоды с позиций доказательной медицины.

Научная новизна

Впервые разработан и внедрен в клиническую практику способ забора биопсийного материала для микробиологической диагностики язвенного колита (Патент РФ на изобретение № 2668790 от 02.10.2018 г.).

Создан и внедрен в клиническую практику контейнер для транспортировки и гомогенизации в изотермических условиях биопсийного материала для микробиологических исследований (Патент РФ на полезную модель № 176704 от 25.01.2018г.).

Разработано и внедрено в клиническую практику программное обеспечение, дающее возможность пациентам с нарушением функции желудочно-кишечного тракта самостоятельно оценивать свое состояние, проводить динамическое наблюдение за течением заболевания (свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018611989 от 09.02.2018г.).

Проведена оценка ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов с тяжелой формой язвенного колита с левосторонним и тотальным поражением толстой кишки с позиции доказательной медицины.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанный способ взятия биопсийного материала, позволяет проводить качественную и количественную оценку микрофлоры в биоптатах стенки толстой кишки, определять ее чувствительность к антибактериальным препаратам и назначать соответствующее лечение.

Целенаправленная антибактериальная терапия позволяет быстрее достигнуть ремиссии заболевания, увеличить ее продолжительность, а при проведении оперативного лечения, снизить количество пери- и послеоперационных осложнений.

Транспортировка биоптата в контейнере, где созданы изотермические условия для сохранения качественного и количественного состава биоматериала, исключает влияние на него неблагоприятных факторов окружающей среды.

Разработанная программа ЭВМ для самоконтроля пациентов с нарушением функции желудочно-кишечного тракта обеспечивает возможность динамической оценки пациентами с язвенным колитом своего состояния.

Целенаправленная антибактериальная терапия, назначенная с учетом данных о микробиологическом составе стенки толстой кишки, позволяет быстрее достигнуть ремиссии заболевания, увеличить ее продолжительность, а при проведении оперативного лечения, снизить количество послеоперационных осложнений, улучшить как ближайшие, так и отдаленные результаты лечения пациентов.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных по диагностике и лечению язвенного колита у пациентов с тяжелой формой заболевания, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объекты исследования, подобран комплекс современных методов исследования. Объектом исследования стали пациенты с тяжелой формой язвенного колита с левосторонним и тотальным поражением толстой кишки. В процессе работы были использованы клинические, лабораторные, инструментальные методы обследования, микробиологическое исследование биоптатов стенки толстой кишки, методы статистического анализа. Математическую обработку данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2010, статистического пакета IBM SPSS Statistics 24 PS IMAGO 4.0.

Степень достоверности результатов

Достаточное количество клинических наблюдений в работе, применение современных методов исследований, проведенных на сертифицированном оборудовании и воспроизводимых в различных условиях, наличие полной первичной документации, использование адекватных методов статистики и лицензионных статистических

компьютерных программ определяют достоверность полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Для улучшения диагностики и персонализированного лечения пациентов с тяжелой формой язвенного колита необходимо выполнять микробиологическое исследование биоптатов стенки толстой кишки.

2. Целенаправленная антибактериальная терапия с учетом результатов микробиологического исследования биоптатов стенки толстой кишки способствует ускорению сроков наступления ремиссии, увеличивает ее продолжительность и улучшает качество жизни пациентов.

3. Программное обеспечение для самоконтроля состояния пациентов с нарушением функции желудочно-кишечного тракта, позволяет в динамике контролировать свое состояние и своевременно обращаться к специалисту.

4. Тактика ведения пациентов с тяжелым течением язвенного колита, основанная на микробиологическом исследовании биоптатов стенки толстой кишки, позволяет снизить количество послеоперационных осложнений при оперативном лечении.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые – от технологий XXI века к практическому здравоохранению» (Самара, 2016); XVIII межрегиональной научно – практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных» ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России (Пенза, 2016); научно – практической конференции с международным участием «Исследования молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно – практического развития страны» (Самара, 2017); Национальном хирургическом конгрессе совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ г. Москва; 19-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2017»; Всероссийской научно-практической

конференции с международным участием «Достижения современной колопроктологии» (Суздаль, 2018); Международном симпозиуме ССХХІІІ «Индивидуальные методы лечения ВЗК: взгляд в будущее» (Милан, 2018), на № 951 заседании Самарского областного общества хирургов.

Внедрение результатов исследования

Разработанный способ забора биопсийного материала у больных с тяжелой формой язвенного колита с левосторонним и тотальным поражением, программа самоконтроля для ЭВМ у пациентов с нарушением функции ЖКТ, контейнер для транспортировки в изотермических условиях и гомогенизации биопсийного материала для микробиологических исследований внедрены в работу колопроктологического и хирургических отделений Клиник ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России; хирургических отделений ГБУЗ СГКБ «Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова»; ГБУЗ СГКБ «Самарская городская клиническая больница №8»; колопроктологического отделения Тольяттинской городской клинической больницы №1. Основные положения и результаты диссертационного исследования применяют в учебном процессе на кафедрах госпитальной хирургии и факультетской терапии студентам V и VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи исследования, осуществлен подробный анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан план исследования. Диссертант лично проводила анализ данных медицинской документации у пациентов с тяжелой формой язвенного колита; непосредственно принимала участие во всех этапах исследования: клиническом обследовании и лечении больных, хирургическом лечении пациентов. Автором проведен подробный анализ полученных результатов с последующей статистической обработкой данных, сформулированы обоснованные выводы и разработаны практические рекомендации.

Связь темы диссертации с планом основных научно– исследовательских работ университета

Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной темой НИР кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Совершенствование методов диагностики и хирургического лечения заболеваний ободочной и прямой кишок» (регистрационный номер НИОКР 11560810017 от 08.06.2015).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.17 – Хирургия: клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 8 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций, 1 работа в издании входящих в базу данных SCOPUS, выпущено 1 пособие для врачей. Получены 1 патент РФ на изобретение, 1 патент РФ на полезную модель, 1 свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных наблюдений, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, списка литературы. Список литературы включает 248 источников, в том числе 126 отечественных и 122 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 18 рисунками.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез язвенного колита

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – группа хронических заболеваний пищеварительного тракта, при которых происходят деструктивные изменения и аутоиммунное воспаление в стенке толстой кишки [95]. К ним относятся язвенный колит, болезнь Крона, недифференцированный колит и «микроскопические» колиты [37, 92, 96]. Язвенный колит – это патология, при которой воспаление толстой кишки носит диффузный характер, начинается в пределах слизистой оболочки, зачастую поражая подслизистый и мышечный слои стенки толстой кишки [136, 150, 157, 246]. Это тяжелое прогрессирующее заболевание, которое часто приводит к ранней инвалидизации [17, 69, 139, 217, 239].

По распространенности среди заболеваний желудочно-кишечного тракта ЯК уступает другим нозологическим формам, но по количеству осложнений и по их тяжести занимает доминирующие позиции во всем мире [18, 87, 201]. Наиболее распространено заболевание в Европе, Австралии, Северной Америке, где ежегодно выявляют от 8 до 15 новых случаев на 100000 тыс. населения в год [23, 155, 186]. По данным Mowat С. год, в экономически развитых странах заболеваемость составляет до 30 человек на 100000 населения [177, 180]. Отмечают ежегодный рост показателей во всем мире, особенно в индустриально развитых регионах, где тенденция роста наиболее высока [95, 178, 247]. Исключение составляют страны Юго-Восточной Азии, Южной Америки, Японии [165, 219].

Характерной особенностью эпидемиологии ЯК в последние годы является увеличение распространенности данной патологии среди молодых людей трудоспособного возраста [13]. Женщин среди пациентов с язвенным колитом на 30% больше, чем мужчин [70, 112]. Экономическая составляющая проблемы заключается в том, что основной пик заболеваемости приходится на 20-30 лет, второй – наблюдают в 55-70 лет [94, 165, 218, 245].

Эпидемиологические показатели язвенного колита в России отличаются ежегодным прогрессивным увеличением [6, 100]. По данным Белоусовой Е. А., в Московской области частота встречаемости ЯК составляет 20,1 наблюдений на 100000 жителей [95], что совпадает с данными по Санкт – Петербургу и Ленинградской области [119]. В Российской Федерации, в большинстве случаев, диагноз ставят через несколько лет после появления первых симптомов заболевания [4, 46, 100].

Результаты Европейских исследований демонстрируют масштабы влияния язвенного колита на уровень и качество жизни пациентов, их занятость, отношение с окружающими. Более 20% пациентов сталкиваются с проблемами на работе из-за необходимости частого освобождения кишечника или калоприемника [17, 60]. Поздняя диагностика, преобладание пациентов с тяжелыми и осложненными формами этого заболевания, обуславливают его высокую летальность [64, 65, 68].

Этиология язвенного колита до сих пор неизвестна. В связи с этим существующие методы лечения и диагностики недостаточно эффективны [38, 75, 240]. Доказано, что ЯК является полиэтиологическим заболеванием [118, 239]. Эпителиальный барьер толстой кишки препятствует проникновению бактерий и токсических веществ во внутреннюю среду организма [7, 28]. Он состоит из слоя слизи, гликокаликса и собственно эпителиальной выстилки [91, 111, 145]. Создается механический барьер для бактерий, и крупных молекул, участвующих в регуляции иммунных реакций и микрофлоры [202 216]. Нарушение его структуры и функции может приводить к транслокации кишечной микрофлоры во внутреннюю среду организма и развитию воспалительных заболеваний кишечника [90, 192, 216].

Исследования заболевания на клиническом материале затруднены, что требует для изучения его этиологии и патогенеза разработки экспериментальных моделей [31, 97, 161, 189, 193]. В настоящее время, до конца не изучены многие звенья патогенеза, формирования воспалительной реакции в слизистой оболочке

толстой кишки, защитные механизмы, ограничивающие процесс повреждения и способствующие репарации слизистой оболочки [116, 141].

Большое значение в патогенезе язвенного колита уделяют антигенному составу нормальной микрофлоры, к которой утрачивается толерантность иммунной системы при поражении стенки толстой кишки [25, 102, 128, 129]. В результате патологического иммунного ответа на антигены кишечной микрофлоры, при наличии наследственной предрасположенности, происходит повреждение слизистой оболочки толстой кишки [135, 159].

Условно-патогенные микроорганизмы непрерывно стимулируют иммунную систему кишечника, что лежит в основе запуска и поддержания аутоиммунного воспаления [21, 66, 210, 232]. Выявленные изменения гуморального иммунитета подтверждаются высоким титром антител к кишечным бактериям и продуктам их жизнедеятельности [8, 223], что позволяет отнести ЯК и БК к аутоиммунным заболеваниям [14, 22, 160, 184].

Выявлено, что кишечная микрофлора претерпевает большие изменения у больных с воспалительными заболеваниями кишечника [20, 27, 54, 58, 169]. Большая сосредоточенность бактерий выявляется в мукозном слое, как в воспаленных, так и невоспаленных участках кишечника [168]. Любое нарушение микробного биоценоза оказывает влияние на течение патологического процесса в толстой кишке [61, 122, 215]. Поддержание нормальных показателей микрофлоры кишечника является одной из мер по профилактике колоректального рака [7, 110, 173, 222]. Однако, имеющиеся данные недостаточны для понимания механизмов развития воспалительных заболеваний кишечника и их клинических проявлений.

Известно около 100 генетических полиморфизмов, сцепленных с ВЗК, доказана их роль в развитии ЯК и БК [130, 142, 148, 166]. Генетическую предрасположенность к данному заболеванию связывают с полиморфными вариантами генов NOD2/CARD15, DLG5, OCTN1, OCTN2, TLR4, TNF, IL-1RA и IL-10 [177, 179, 182]. Структуры генов изменяются под воздействием факторов окружающей среды [191, 212]. Этим и объясняется рост частоты язвенного колита

в развитых и развивающихся странах Европы, степень влияния полиморфных вариантов генов на развитие язвенного колита [61, 180]. Клинические проявления заболевания имеют отличия у населения разных стран [95, 142, 151, 178]. Доказано, что за счет метилирования ряда генов, изменяется проницаемость слизистого барьера кишечника, нарушается синтез белка, что может приводить к возникновению заболевания и/или поддерживать его тяжелое течение [26, 29, 109, 118].

Общепризнанным является тот факт, что при язвенном колите поражается толстая кишка, а воспаление начинается с прямой кишки и распространяется в проксимальном направлении [44, 89, 127, 200]. Характерные патоморфологические изменения стенки толстой кишки были описаны в литературе задолго до того, как заболевание получило название, которое используется в настоящее время [2, 94, 158, 244]. Диффузный воспалительный процесс, который лежит в основе заболевания, является патофизиологическим ответом на действие повреждающих факторов [32]. Хорошо изучены патоморфологические изменения в слизистой оболочке прямой кишки как в биопсийном материале, так и в препаратах толстой кишки при левостороннем и тотальном поражении при тяжелых формах язвенного колита после колопроктэктомии [11, 48, 63, 234, 248].

Количество работ, посвященных комплексной оценке роли клинических, лабораторных, эндоскопических, а также иммунологических и генетических факторов в формировании неблагоприятных форм язвенного колита крайне мало, а их результаты представляются неоднозначными [45, 55, 143].

В связи с этим выбор методов диагностики и лечения пациентов с тяжелой формой язвенного колита должен быть комплексным, с обязательным учетом данных микробиологического исследования биоптатов стенки толстой кишки, для целенаправленного назначения антибактериальной терапии.

1.2. Классификации язвенного колита и клиническая характеристика больных с тяжелой формой заболевания

Существующие классификации язвенного колита учитывают распространенность процесса, его течение, тяжесть атаки, определяют локализацию поражения [12, 36, 40]. Согласно рекомендациям Европейского консенсуса тяжесть атаки оценивают в соответствии с простыми критериями Truelove - Witts [147, 244]. Учитывают частоту дефекации и примесь крови в стуле, пульс, температуру тела, показатели гемоглобина, СОЭ, кроме того, контактную ранимость слизистой оболочки толстой кишки при эндоскопическом исследовании.

Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы обострения [40].

Пациенту в удовлетворительном состоянии, при частоте стула не более 4 раз в сутки, с незначительной примесью крови и слизи в стуле, отсутствии лихорадки и тахикардии выставляют легкую форму обострения язвенного колита. При кашицеобразном стуле до 5 раз в сутки, с примесью крови и слизи, умеренной лихорадке, тахикардии и анемии, пациенту в удовлетворительном состоянии устанавливают среднюю степень тяжести заболевания.

При частоте стула ≥ 6 раз в сутки, в сочетании с любым из признаков (пульс более 90 уд/минуту, температура тела выше $37,8^{\circ}\text{C}$, уровень гемоглобина и СОЭ ниже 105 г/л и более 30 мм/ч соответственно, уровень СРБ > 30 мг/л), считают тяжелой формой заболевания [43, 111].

Молниеносная форма язвенного колита встречается в 2% случаев [125]. Ее устанавливают при внезапном появлении, бурном развитии и нарастании симптомов язвенного колита: упорной диарее, обильном выделении крови, гноя, схваткообразных болях в животе, тенезмах, лихорадке до 39°C , тахикардии, анемии [151, 194]. В лабораторных показателях отмечают прогрессирующее снижение гемоглобина, общего белка, электролитов, повышение лейкоцитов, картина крови показывает тяжелейший воспалительный процесс. Общее состояние больного тяжелое и очень тяжелое.

В Российской Федерации учитывают критерии, разработанные Российским обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России [39, 40]. Сочетание частого стула с примесью крови более 8 раз/сутки, и любого из признаков: пульс более 90 уд/минуту, температура выше 38°C, уровень Hb и СОЭ ниже 90 г/л и более 30 мм/ч соответственно, уровень СРБ увеличен в 2 раза - так же считают тяжелым обострением язвенного колита.

Для оценки протяженности поражения применяют Монреальскую классификацию ЯК, одобренную Российским обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России [241]. В ней отмечены макроскопические изменения, выявленные при эндоскопическом исследовании толстой кишки [99].

Выделяют дистальное поражение – воспаление затрагивает только прямую кишку. Левосторонний колит - когда процесс распространяется до левого изгиба ободочной кишки, включая проктосигмоидит. При тотальном язвенном колите воспалительные изменения распространяются дистальнее левого изгиба ободочной кишки, включая субтотальный и тотальный колит. Дистальное поражение включает в себя поражение прямой кишки до ректосигмоидного отдела. При левостороннем язвенном колите воспалительные изменения распространяются до левого изгиба ободочной кишки, в том числе, включая проктосигмоидит. Тотальное поражение затрагивает всю толстую кишку.

По данным литературы, левосторонний колит диагностируют в 40-50%, а тотальное поражение констатируют у 20% пациентов [12].

Усложняет диагностику заболевания многообразие клинических форм язвенного колита, что затрудняет оценку активности процесса в фазе его обострения, которая в свою очередь определяет успешность проводимой терапии. Единых, общепринятых критериев оценки активности язвенного колита, до настоящего времени, не существует [51, 93]. Согласно индексу активности ЯК (индекс Мейо) выделяют легкую, среднетяжелую, тяжелую и крайне тяжелую атаку [183, 226].

Тяжесть атаки язвенного колита с учетом эндоскопической активности заболевания (по Schroeder) определяют следующими критериями:

- индекс Мейо – 0: частота стула 1-2 раза в сутки, не отмечают примеси крови в стуле; при эндоскопическом исследовании - нормальная картина слизистой оболочки или неактивное воспаление. При этом общее состояние пациента удовлетворительное.

- индекс Мейо – 1: частота стула на 1-2 раза в сутки больше нормального, отмечают прожилки крови в стуле; при эндоскопическом исследовании выделяют легкую гиперемию, отмечают смазанный сосудистый рисунок, контактную кровоточивость. Общее состояние пациента удовлетворительное.

- индекс Мейо – 2: частота стула на 3-4 раза больше нормального, отмечают видимую кровь в стуле; при эндоскопическом исследовании - выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, умеренная контактная кровоточивость (единичные эрозии). Общее состояние пациента средней степени тяжести.

- индекс Мейо – 3: частота стула на 5 раз больше нормального, кровь в стуле в большом количестве; при эндоскопическом исследовании выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, отмечается выраженная контактная кровоточивость (множественные сливные эрозии, язвы). Общее состояние пациента тяжелое.

Атаку средней степени тяжести или тяжелую диагностируют при значении индекса ≥ 6 (сумма по всем параметрам) [39].

Крайне тяжелую атаку или сверхтяжелое течение заболевания констатируют при частоте стула более 15 раз/сутки, прогрессивном снижении показателей гемоглобина, повышении температуры тела выше 38°C , выраженными электролитными сдвигами, гипопроteinемии. Это наиболее сложная группа пациентов. По данным зарубежных авторов, такое состояние характеризуется, как тяжелый язвенный колит [186]. Вероятность хирургического лечения в данной группе пациентов, возрастает в зависимости от протяженности поражения толстой кишки.

По характеру течения выделяют острое, хроническое непрерывное или хроническое рецидивирующее течение язвенного колита. При остром начале

проходит менее 6 месяцев от появления первых признаков болезни до дебюта заболевания. При хроническом непрерывном течении отмечают отсутствие ремиссии более 6 месяцев при адекватном консервативном лечении. Если периоды ремиссии при язвенном колите длятся более 6 месяцев, это хроническое рецидивирующее течение.

Отдельно выделяют молниеносную форму течения заболевания, для которой характерно внезапное начало, высокая лихорадка, профузная диарея до 20 раз/сутки, снижение артериального давления (АД), гиповолемия, нарастание внекишечных проявлений [104, 144].

В зависимости от ответа на гормональную терапию у пациентов выделяют гормональную резистентность и гормональную зависимость. Гормональная резистентность при среднетяжелой и тяжелой атаке заболевания возникает на фоне сохранения симптомов заболевания более двух недель, отсутствии улучшения клинической картины заболевания и лабораторных показателей, при адекватной терапии глюкокортикостероидами (ГКС) [146, 149, 199, 229]. Нарастание симптомов заболевания, в ответ на снижение дозы гормональных препаратов, после трехмесячного улучшения состояния, или возникновение рецидива, после окончания лечения ГКС, меньше чем через три месяца, характеризуется гормональной зависимостью.

Длительная терапия гормональными препаратами ухудшает исход хирургического лечения, при этом полученные данные о состоянии пациентов необходимо учитывать перед принятием решения об оперативном пособии [33, 205, 220, 225].

Существуют классификации, где кроме анатомических характеристик заболевания учитывают местные и общие осложнения заболевания - перфорацию, токсический мегаколон, кишечное кровотечение, колоректальный рак, стриктуры и свищи толстой кишки, перианальные поражения [18, 43, 59]. Вероятность осложнений необходимо учитывать для определения тактики ведения пациента [1, 103, 109]. Особое место занимают анаэробные парапроктиты, требующие назначения мощной, в том числе антибактериальной, терапии [3, 85]. По данным

литературы, внекишечные проявления встречаются более чем у 30% больных, преимущественно при среднетяжелой и тяжелой атаке заболевания [59, 81, 87]. Они включают в себя: заболевания глаз (увеит, эписклерит, ретробельбарный неврит, иридоциклит, кератит, облитерирующий артериит сетчатки); слизистой оболочки рта (афтозный стоматит, гингивит); поражение опорно-двигательной системы (артрит, анкилозирующий сакроилеит, артралгия); кожи (гангренозная пиодермия, узловатая эритема); печени (абсцесс печени, жировой гепатоз печени); желчевыводящих путей (склерозирующий холангит), заболевания почек (мочекаменная болезнь); крови (железодефицитная анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия) [9, 46, 86, 213].

1.3. Консервативное лечение пациентов с тяжелой формой язвенного колита

Лечение больных с тяжелой атакой язвенного колита весьма сложная задача в работе колопроктолога. Такое опасное состояние, характеризующееся частым жидким стулом с примесью крови, слизи, гноя, также сопровождается системными осложнениями, такими как анемия, обезвоживание организма, тромбоцитоз [14, 106]. В тоже время современные методы диагностики и лечения пациентов с ЯК не вызывают удовлетворенности специалистов.

Целью консервативного лечения является максимально быстрое купирование атаки заболевания, предупреждение прогрессии и рецидива заболевания, профилактика осложнений и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 недель после начала терапии), профилактика осложнений [114, 227, 243].

Лечение тяжелой атаки заболевания целесообразно проводить в специализированном многопрофильном стационаре под наблюдением колопроктолога, хирурга, гастроэнтеролога, так как из-за риска развития угрожающих жизни состояний, могут возникнуть показания к выполнению неотложного хирургического вмешательства [39, 40].

Базисными лекарствами для лечения ЯК являются препараты месалазина в чистом виде, глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты [19, 190]. К аminosалицилатам относят препараты 5 – АСК, салофальк, месалазин, пентасу. От применения сульфасалазина при лечении пациентов с ЯК в последнее время, многие врачи отказываются, из-за низкого терапевтического эффекта и большого количества побочных явлений [138, 163]. При использовании аminosалицилатов удается добиться ремиссии в 60-80% случаев ЯК [181, 221].

При терапии тяжелых форм язвенного колита стероидные гормоны превосходят аminosалицилаты, которые для лечения тяжелых форм заболевания применяют с 1955 года [75, 146]. При их использовании состояние пациентов улучшается более чем у 50%, при этом смертность снижается у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита с 24% до 7% [147, 208]. Гормональную терапию проводят в течение 12 недель. Она рекомендована Российским обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России [40], Американской Гастроэнтерологической Ассоциацией [199], Европейской Организацией по изучению язвенного колита и болезни Крона (ЕССО) [239, 242] и Американской Коллегией Гастроэнтерологов.

В течение первой недели от начала обострения или дебюта ЯК целесообразно внутривенное введение преднизолона или метилпреднизолона в дозировке 75 и 60 мг соответственно. Парентеральное введение ГКС в указанных дозировках необходимо для индукции ремиссии, достижения клинического ответа на проводимую терапию. В случае достижения клинического ответа через 7 дней целесообразен переход на пероральный прием глюкокортикостероидов в идентичных дозировках (75 или 60 мг). Сохранение прежнего режима дозирования необходимо для закрепления (консолидации) положительного эффекта терапии. Необходимо отметить, что суммарная продолжительность курса терапии ГКС не должна превышать 12 недель. При достижении ремиссии поддерживающая терапия должна проводиться при помощи перорального приема препаратов месалазина, т.к. гормональные препараты при язвенном колите должны использоваться только в качестве индукционного курса, а одна из

основных целей лечения – создание и поддержание бесстероидной (стероиднезависимой) ремиссии [39, 40].

Однако, у 30% пациентов при применении глюкокортикостероидов добиться ремиссии не удастся, а у 1/3 пациентов отсутствует ответ на гормональную терапию [147, 158]. Отмечено, увеличение числа больных с гормонорезистентными и гормонозависимыми формами [10, 29, 158], что является серьезной проблемой при консервативном лечении ЯК. При лечении таких пациентов отмечена наиболее высокая хирургическая активность. Отечественные авторы указывают, что после первого курса терапии ГКС у 20-35 % больных с тяжелым течением ЯК формируются признаки гормональной зависимости или резистентности [12, 229]. Часто эти симптомы наблюдают одновременно [4, 100, 102].

При достижении стойкой клинической ремиссии, поддерживающая терапия проводится длительное время [196]. Глюкокортикостероиды не являются препаратами выбора, их не назначают в этот период времени. Пациентам с стероидзависимыми и гормонорезистентными формами показано назначение иммунокорректирующей терапии, что в 60-70% случаев позволяет эффективно снизить дозировки или отменить глюкокортикостероиды [33, 149]. Однако применение цитостатиков не позволяет получить полноценного клинического ответа на лечение у 30% больных [46].

Больным с тяжелыми формами ЯК показано проведение инфузионной терапии и энтеральное питание для коррекции анемии, белково - электролитных нарушений. Снижение ионов калия и магния повышает риск развития токсической дилатации ободочной кишки [5, 82]. Кроме того, больным по показаниям назначаются спазмолитические, гемостатические, седативные препараты, используются методы экстракорпоральной детоксикации [24].

В этиологии ЯК доказано участие микробиоты в патогенезе заболевания [101, 153, 162]. Однако, отсутствие достоверных данных о микробном составе флоры в стенке толстой кишки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, требует проведения дальнейших исследований.

По действующим клиническим рекомендациям Российского общества по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России, пациентам с тяжелой атакой ЯК при левостороннем и тотальном поражении показано и патогенетически обосновано назначение антибактериальных препаратов [40, 100, 106]. В тоже время некоторые авторы не включают их в схемы лечения больных [100]. Другие считают, что не накоплено данных о целесообразности их применения [60].

В настоящее время рекомендованы три схемы антибактериальной терапии при тяжелом обострении ЯК. В качестве препаратов первого ряда используют комбинацию метронидазола (препарат группы нитроимидазолов) и фторхинолона. Метронидазол обладает высокой активностью в отношении спорообразующих и аспорогенных анаэробов, которые в большом количестве колонизируют в слизистой оболочке толстой кишки. Фторхинолоны рекомендованы из-за их высокой активности в отношении грамотрицательных бактерий кишечной группы (сем. *Enterobacteriaceae*), которые, как известно, составляют преобладающую популяцию кишечного микробиома.

В качестве терапии второй линии рекомендованы цефалоспорины II-III поколений, так как по мере увеличения генерации увеличивается их активность в отношении грамотрицательной микрофлоры. Это особенно важно при неэффективности препаратов первой линии для полирезистентной и продуцирующей β -лактамазы микрофлоры.

В качестве препарата третьего ряда предложено использовать антибиотик рифаксимин – полусинтетическое производное рифамицина, который обладает широким антибактериальным и бактерицидным воздействием на энтеробактерии, спорогенные и неспорогенные анаэробы. Особенно важно то, что он практически не всасывается в ЖКТ, что позволяет создавать его высокие концентрации в просвете толстой кишки. Снижая локальную бактериальную нагрузку, рифаксимин ослабляет перманентный антигенный стимул, который при наличии генетической предрасположенности может инициировать и поддерживать хроническое воспаление в стенке толстой кишки [39].

1.4. Хирургическое лечение больных с тяжелой формой язвенного колита

У пациентов с тяжелой атакой ЯК, при отсутствии эффекта от консервативного лечения, резистентности к стероидной терапии, приходится прибегать к оперативному лечению [13, 204, 231].

Необходимость в хирургическом лечении возникает у 10 — 20 % пациентов, причем 2/3 из этого числа нуждаются в операции в связи с неэффективностью консервативной терапии [12, 48, 231, 248]. Задержка в выполнении хирургического вмешательства увеличивает риск развития операционных осложнений [220]. Около 25 % больных оперируют из-за развития осложнений, а 10-14% по поводу развития колоректального рака [15, 67, 77, 78, 174]. При тяжелой атаке заболевания и резистентности к внутривенному введению глюкокортикостероидов к оперативному лечению приходится прибегать у 30% пациентов, несмотря на проведение биологической терапии, эффективность которой уменьшается при тотальном поражении толстой кишки [16, 73, 133, 152, 175]. В большинстве случаев хирургическое лечение заканчивается пожизненным выведением илеостомы и, как следствие, недостаточно полной социальной реабилитацией, оформлением инвалидности [35, 126, 139].

Колопроктэктомию выполняют у 10% больных в течение первого года от начала заболевания и ежегодно риск оперативного вмешательства увеличивается на 2% [63, 98, 185]. У больных, перенесших тяжелую или крайне тяжелую атаку заболевания, вероятность операции возрастает до 37% [48, 71, 197]. При тотальном поражении толстой кишки риск выполнения колопроктэктомии достигает до 40% [60, 79, 248].

Показаниями к хирургическому лечению являются неэффективность консервативной терапии — гормональная резистентность или гормональная зависимость, либо развитие тяжелых осложнений, угрожающих жизни пациента, таких как кишечное кровотечение (выделение более 100 мл крови при дефекации за сутки), токсическая дилатация ободочной кишки (токсический мегаколон),

перфорация толстой кишки [40, 131, 203]. Выявление при гистологическом исследовании биоптатов стенки толстой кишки дисплазии клеток высокой степени и/или злокачественных клеток, также является показанием к оперативному лечению [30, 203, 230]. Риск развития колоректального рака увеличивается при тотальном поражении толстой кишки и тяжелой форме ЯК с каждым годом, достигая 18% при анамнезе заболевания более 30 лет [125, 157].

Недооценка тяжести состояния больного, задержка выполнения хирургического вмешательства, увеличивает количество пери- и послеоперационных осложнений оперативного лечения ЯК до 60-80% [81, 233]. Хирурги вынуждены приводить их на фоне исходного тяжелейшего состояния пациента [247].

Показания к оперативному лечению в большинстве случаев устанавливают до развития тяжелых осложнений [120]. Его выполняют в плановом и срочном порядке [48, 125, 126]. При этом состояния, угрожающие жизни больного, развиваются все реже [96]. Летальность от 1,5-3,4% при выполнении операции до развития грозных осложнений, до 50% при осложненном течении процесса (кишечное кровотечение, токсическая дилатация, перфорация толстой кишки) [85].

В настоящее время нет единого мнения о необходимости выполнения первичного реконструктивно-восстановительного этапа при отсроченных оперативных вмешательствах у больных с резистентными формами язвенного колита [62, 134, 237]. У 70 — 75% этих пациентов хирургическое лечение на первом этапе заканчивается субтотальным или тотальным удалением толстой кишки с выведением илеостомы по Бруку [48, 79]. Это хирургическое вмешательство позволяет излечить больного ценой наложения пожизненной илеостомы [131]. Наиболее перспективным направлением является применение лапароскопических операций на толстой кишке [50, 51, 62, 131].

Для улучшения качества жизни колопроктэктомии сочетают с формированием илеоанального резервуарного анастомоза [69, 187]. Хотя эта операция и восстанавливает анальную дефекацию [139, 187], но средняя частота

стула после нее составляет от 4 до 10 раз в сутки, отмечается подтекание кишечного содержимого у 4,8% пациентов, перенесших формирование илеоанального резервуара [69, 248]. При тяжелом течении ЯК воспалительные изменения наблюдают не только в слизистой оболочке толстой кишки, но и подлежащих слоях кишечной стенки [77, 195]. Возникает риск развития осложнений: резервуарит, стриктура анастомоза, бесплодие у фертильных женщин за счет обширного спаечного процесса в малом тазу [69, 80, 187]. Остается возможность малигнизации за счет продолжающегося воспалительного процесса в стенке кишки, возникает синдром раздраженного резервуара, схожий с синдромом раздраженной кишки [68, 99]. Эти и другие осложнения приводят к необходимости удаления тонкокишечного резервуара с формированием постоянной илеостомы у 5,3-17,5% пациентов в течение 5 лет после выполнения первой операции [69, 143]. Значимому снижению частоты осложнений способствуют многоэтапные методы хирургического лечения [12, 48, 60].

Таким образом, для достижения максимально быстрой и стойкой клинической ремиссии у пациентов с тяжелой формой ЯК, для снижения количества пери- и послеоперационных осложнений, смертности и увеличения вероятности выполнения успешных реконструктивно-восстановительных операций необходим дифференцированный и обоснованный подход в назначении антибактериальных препаратов.

1.5. Роль микробиологического исследования в диагностике и перспективы улучшения результатов лечения пациентов с тяжелой формой язвенного колита

В настоящее время имеются данные о важнейшей роли кишечной микрофлоры в инициации и поддержании патологического иммунного воспаления в стенке толстой кишки [4, 52, 170, 209]. Условно-патогенная и, тем более, патогенная микрофлора толстой кишки рассматривается как один из этиопатогенетических факторов возникновения язвенного колита, является одним

из факторов, осложняющих течение заболевания, способствует его обострению [40, 83, 105, 140]. Несмотря на противоречивые данные о первоначальном влиянии микроорганизмов в качестве этиологической причины развития язвенного колита, ее роль в качестве триггера, поддерживающего воспалительный процесс, не вызывает сомнения [22, 105, 107, 124, 154]. Генетически детерминированное и приобретенное нарушение целостности слизистой оболочки при ЯК, создает благоприятные условия для ее обсеменения транзиторной микрофлорой, которая способствует поддержанию воспаления в стенке толстой кишки [101]. Однако в литературе чаще всего приводятся данные о проведении исследования пристеночной, просветной микрофлоры, результаты исследования ее качественного и количественного состава [7, 21, 27, 107]. При этом данные о микробиоте стенки толстой кишки, ее чувствительности к антибактериальным препаратам отсутствуют. Этот факт с одной стороны может затруднять оценку участия выделенной микрофлоры в поддержании воспалительного процесса, с другой стороны не позволяет достоверно определить антибиотикорезистентность у выделенной микрофлоры, так как нельзя с уверенностью говорить о том, что в образце присутствуют именно те изоляты, которые приняли участие в развитии поражения слизистой оболочки кишечника.

По данным литературы наиболее информативным является исследование фибринозных отложений с поверхности язвенных дефектов или биопсийного материала [14, 56], однако стандарты проведения таких исследований не выработаны. Микрофлора, выделенная из фибринозных отложений, может быть представлена пристеночной и просветной микрофлорой, потому что сам дефект слизистой оболочки влечет за собой повышенную адгезию микробиоты, которая при этом может не принимать участия в патологическом процессе [57, 164].

Дополнительные трудности вызывает и этап транспортировки собранного материала в лабораторию. Влияние неблагоприятных факторов окружающей среды при транспортировке может значительно менять качественный и количественный состав микрофлоры биоптата.

Немаловажным фактом, определяющим качество микробиологического исследования материала, полученного от пациентов с язвенным колитом, являются методы культивирования и идентификации выделенных микроорганизмов. Внедрение в работу микробиологических лабораторий таких методов, как MALDI-ToF масс-спектрометрии, позволяет более точно и качественно проводить видовую идентификацию микроорганизмов, что влияет не только на оценку их потенциального клинического значения, но и позволяет учесть особенности природной резистентности выделенных микроорганизмов. Так, все виды рода *Klebsiella* имеют природную резистентность к ампициллину, а бактерии рода *Enterobacter* – к ампициллину и амоксициллину/клавулонату.

Дальнейшее исследование выделенной микрофлоры позволяет определять приобретенную антибиотикорезистентность. При этом, в соответствии с Клиническими рекомендациями по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, необходимо выявлять основные фенотипы резистентности, которые могут значительно влиять на выбор антибактериальных препаратов, в случае необходимости их назначения [42]. Для *Staphylococcus aureus* обязательно необходимо определение чувствительности к оксациллину или цефокситину, для энтеробактерий – определение БЛРС-фенотипов (продуцентов бета-лактомаз расширенного спектра), для *Pseudomonas aeruginosa* – продуцентов карбапенемаз различных классов.

По данным некоторых авторов значительная доля штаммов энтеробактерий, колонизирующих слизистые оболочки толстой кишки у пациентов с ЯК могут быть продуцентами БЛРС, что безусловно исключает использование таких препаратов, как цефтриаксон и других цефалоспоринов II и III поколений из схем терапии обострений ЯК, которые потребовали назначения антимикробных препаратов [23, 46].

Таким образом, анализ литературы показал, что особенности сбора материала и его доставки в микробиологическую лабораторию требуют разработки методик, которые бы позволили стандартизировать указанные процедуры, а микробиологическое исследование должно включать точную

видовую идентификацию выделенных микроорганизмов и определение не только стандартных антибиотикограмм, но и основных фенотипов резистентности у выделенных микроорганизмов. Изучение влияния антибактериальных препаратов на подавление микробного воспаления в стенке толстой кишки при тяжелой атаке заболевания является крайне важным. Должна быть четко определена роль микробиологического исследования в лечении данной группы пациентов, назначение антибактериальных препаратов, их точка приложения должны быть патогенетически обоснованы. Комплексная оценка этих показателей позволит уменьшить частоту формирования неблагоприятных вариантов течения заболевания, количество пери- и послеоперационных осложнений у пациентов с тяжелой формой язвенного колита.

ГЛАВА 2. Характеристика клинических наблюдений и методы исследования

2.1. Дизайн исследования

В основу работы положены результаты диагностики и лечения 80 пациентов с подтвержденным диагнозом язвенный колит, с левосторонним или тотальным поражением толстой кишки с тяжелой атакой заболевания. Исследование проводили на базе колопроктологического и хирургического отделений клиники госпитальной хирургии, отделения гастроэнтерологии Клиник ФГБОУ «Самарский государственный медицинский университет» в период с января 2015 года по декабрь 2017 года.

Специальные исследования выполняли на базе Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ в эндоскопическом, рентгенологическом отделениях, микробиологическом отделе центральной клинической лаборатории. От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на включение результатов их обследования и лечения в данное диссертационное исследование, которое проводилось в соответствии с утвержденным протоколом, этическими принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008), трехсторонним Соглашением по надлежащей клинической практике (ICH GCP) и действующим законодательством РФ. С учетом целей, задач и конкретных условий проведения данной работы был выбран дизайн исследования, позволяющий минимизировать влияние субъективного фактора – проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование.

Критериями включения в исследование стали возраст пациентов старше 18 лет; пол любой; диагноз язвенный колит левостороннее и тотальное поражение, подтвержденный клиническими, эндоскопическими и морфологическими методами исследования; тяжелая форма заболевания в соответствии с критериями J.G. Truelove и L.I. Witts [147].

Критериями исключения из исследования стали наличие у пациентов системных аутоиммунных, онкологических заболеваний, сопутствующей патологии в стадии декомпенсации или в остром периоде; применение биологической терапии в анамнезе или в период исследования; беременность, период лактации; хронические специфические инфекции – туберкулез, ВИЧ-инфицирование, СПИД; отказ пациента от участия на любом этапе исследования, несоблюдение назначений и рекомендаций врача.

Для классификации в работе использовали рекомендации Европейского консенсуса для оценки тяжести атаки в соответствии с критериями Truelove - Witts [147] с учетом критериев, разработанных Российским обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России. В оценке протяженности поражения толстой кишки применяли Монреальскую классификацию ЯК, одобренную Российским обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России [40, 241]. Согласно индексу активности ЯК (индекс Мейо) с учетом эндоскопической активности заболевания (по Schroeder) определяли тяжесть атаки язвенного колита. При наличии у пациента стула ≥ 6 раз в сутки, в сочетании с любым из признаков (пульс более 90 уд/минуту, температура тела выше $37,8^{\circ}\text{C}$, уровень гемоглобина и СОЭ ниже 105 г/л и более 30 мм/ч соответственно, уровень СРБ > 30 мг/л), считали тяжелой формой заболевания. Сочетание частого стула с примесью крови более 8 раз/сутки, и любого из признаков: пульс более 90 уд/минуту, температура выше 38°C , уровень Нб и СОЭ ниже 90 г/л и более 30 мм/ч соответственно, уровень СРБ увеличен в 2 раза - так же считают тяжелой атакой язвенного колита. С учетом Монреальской классификация ЯК, одобренной Российским обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России у пациентов при распространении процесса до левого изгиба ободочной кишки выставляли левостороннее поражение. Если воспалительные изменения отмечали по всей толстой кишке, то это считали тотальным поражением [241].

Согласно представленным классификациям, в соответствии с критериями Truelove – Witts, все пациенты 80 (100%) в исследовании были с тяжелой атакой

заболевания, с левосторонним поражением толстой кишки 41 пациент (51,25%), с тотальным поражением 39 пациент (48,75%).

Пациенты были разделены на две группы. В основную группу исследования вошли 40 пациентов, у которых комплексное лечение тяжелой атаки язвенного колита дополняли назначением антибактериальной терапии, в соответствии с учетом чувствительности к ней микроорганизмов из биоптатов стенки толстой кишки (патент РФ на изобретение «Способ сбора биопсийного материала стенки толстой кишки для микробиологического исследования у пациентов с язвенным колитом» № 2668790 от 02/10/18). Контрольную группу составили 40 пациентов, которым назначали лечение согласно правилам, предложенным в национальных клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита.

Распределение по группам исследования осуществляли методом случайной выборки.

Все пациенты основной и контрольной групп в начале лечения предъявляли жалобы на частый жидкий или кашицеобразный стул с примесью крови, слизи до 10-12 раз в сутки, периодические боли в животе, тенезмы.

Первым днем наблюдения считали день поступления, когда после проведения клинического и эндоскопического обследования назначалось общепринятое консервативное лечение. После получения результатов микробиологического исследования биоптатов стенки толстой кишки (на 3 сутки) в основной группе, в дополнение к стандартной терапии, применяли антибактериальные препараты в соответствии с определенной чувствительностью микрофлоры. В контрольной группе проводили только стандартную терапию заболевания.

Динамическое наблюдение, оценку состояния пациентов проводили на протяжении всего периода пребывания в стационаре.

Ближайшие результаты лечения анализировали в течение 1 и 3 месяцев: оценивали длительность и тяжесть атаки заболевания, время наступления ремиссии. Кроме того учитывали количество прооперированных пациентов в

каждой группе наблюдения, количество пери- и послеоперационных осложнений. В ходе исследования 2 пациента были исключены из групп наблюдения, по одному пациенту из групп сравнения в связи с летальными исходами. Дальнейшее распределение и анализ групп сравнения проведен у 39 пациентов в основной группе и 39 больных в группе контроля.

Отдаленные результаты лечения были отслежены у пациентов основной и контрольных групп через 6 месяцев и 1 год наблюдения. Отмечали длительность ремиссии, частоту и тяжесть возникновения рецидивов, а также возможность самостоятельного определения необходимости обращения в лечебное учреждение.

2.2. Общая характеристика пациентов групп сравнения

Во время исследования было проведено сравнение пациентов основной и контрольной групп по параметрам, которые могут влиять на результаты лечения. Распределение пациентов по полу в группах сравнения представлено в Таблице 1.

Таблица 1 - Распределение пациентов групп сравнения по полу (n=80)

Группы пациентов	Женщины		Мужчины		Всего	
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)
Основная группа	16	40%	24	60%	40	100%
Контрольная группа	15	37,5%	25	62,5%	40	100%
Итого	31	38,75%	49	61,25%	80	100%

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,4$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f=1$.

На момент тяжелой атаки заболевания средний возраст пациентов в основной группе составил $37,8 \pm 2$ лет и контрольной $38,6 \pm 2,1$ лет. Основное число пациентов сформировали люди в возрасте 20-39 лет. Длительность заболевания у

пациентов составляла от 1 до 60 месяцев. Распределение пациентов групп сравнения по длительности заболевания представлено в Таблице 2.

Таблица 2 - Распределение пациентов групп сравнения по длительности заболевания (n=80)

Длительность анамнеза	Основная группа		Контрольная группа		Всего	
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)
До 1 года	11	27,5%	6	15%	18	22,5%
От 1 года до 5 лет	19	47,5%	22	50%	40	50%
От 5 лет и дольше	10	25%	12	30%	22	27,5%
Итого	40	100%	40	100%	80	100%

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 5,991$ при числе степеней свободы для таблицы сопряженности $f=2$.

На основе расчета критерия Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса достоверных различий между группами по полу ($\chi^2=0,131$; $p > 0,05$), длительности заболевания не выявлено ($\chi^2 = 4,678$; $p > 0,05$). На основе расчета критерия Стьюдента (t) статистически значимых различий по возрасту ($t = 0,68$; $p > 0,05$) также не было зафиксировано.

В ходе клинического обследования, сбора анамнеза у 44 (55%) пациентов была выявлена сопутствующая патология, у 23 (28,75%) пациентов основной группы и 21 (26,25%) контрольной ($\chi^2 = 0,324$; $p \geq 0,05$). В структуре сопутствующих патологий встречались следующие заболевания: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии (3), катаральный дуоденит (5), эрозивный бульбит (4), поверхностный гастрит (15), вирусные гепатиты В, С (3), дивертикулярная болезнь толстой кишки (1), вегето-сосудистая дистония (1), сахарный диабет 2 типа (2), гипертоническая болезнь (9),

ишемическая болезнь сердца (4), атеросклероз аорты и ее ветвей (3), хронический бронхит (1), хроническая анальная трещина (1), хронический внутренний геморрой (1). Распределение пациентов по выявленной сопутствующей патологии представлено в Таблице 3.

Таблица 3 - Выявление сопутствующей патологии у пациентов групп сравнения (n=80)

Группы пациентов	Сопутствующая патология выявлена		Сопутствующая патология не выявлена		Всего	
	Абс.	(%)	Абс	(%)	Абс	(%)
Основная группа	23	57,5%	17	42,5%	40	100%
Контрольная группа	21	52,5%	19	47,5%	40	100%
Итого	44	55%	36	45%	80	100%

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f=1$.

В сравнении пациентов по наличию сопутствующей патологии ($\chi^2 = 0,324$; $p > 0,05$), с использованием критерия Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса достоверных различий между группами не было выявлено.

При проведении ректороманоскопии и/или колоноскопии для оценки тяжести атаки ЯК в качестве эндоскопических критериев использовались такие показатели как: непрерывное выраженное воспаление слизистой оболочки толстой кишки, начинающееся в прямой кишке и распространяющееся проксимальнее; четкая граница воспаления при левостороннем поражении и диффузные изменения при тотальном поражении; контактная кровоточивость и ранимость тканей; отсутствие сосудистого рисунка; наличие эрозий и/или изъязвлений.

С учетом анатомической локализации патологического процесса в толстой кишке выделяли левостороннее и тотальное поражение. Если эндоскопические признаки заболевания обнаруживались проксимально от прямой кишки до левого изгиба ободочной кишки, то такие показатели расценивались как левостороннее поражение. При тотальном поражении отмечались изменения проксимальнее левого изгиба ободочной кишки. Больные с дистальным поражением толстой кишки в изученной популяции отсутствовали. Данные о распределении по локализации процесса представлены в Таблице 4.

Таблица 4 - Распределение больных групп сравнения по локализации процесса (n=80)

Уровень поражения толстой кишки	Группы пациентов				Итого	%
	основная		контрольная			
	Абс.	%	Абс.	%		
Левостороннее поражение	18	45,0%	23	57,5%	41	51,25%
Тотальное поражение	22	55,0%	17	42,5%	39	48,75%
Всего	40	100,0%	40	100,0%	80	100,0%

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f=1$.

На основе расчета критерия Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса достоверных различий между группами по протяженности поражения толстой кишки и локализации процесса ($\chi^2 = 3,12$; $p \geq 0,05$) не было выявлено.

Распределение больных по длительности заболевания, характеру течения воспалительного процесса представлено в Таблице 5.

Таблица 5 - Распределение пациентов групп сравнения по характеру течения заболевания (n=80)

Характер течения заболевания	Группы пациентов				Итого	%
	основная		контрольная			
	Абс.	%	Абс.	%		
Острое течение	11	27,5%	12	30%	23	41,25%
Хроническое рецидивирующее течение	29	72,5%	28	70,0%	57	58,75%
Всего	40	100,0%	40	100,0%	80	100,0%

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f=1$.

На основе расчета критерия Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса достоверных различий между группами по протяженности поражения толстой кишки и локализации процесса ($\chi^2 = 0,15$; $p \geq 0,05$) не было выявлено.

За время нахождения в стационаре проводили ежедневный мониторинг за состоянием больных. Критериями неэффективности проводимого лечения считали прогрессивное ухудшение состояния пациента или развитие осложнений, угрожающих жизни, таких как перфорация толстой кишки, ее токсическая дилатация или кишечное кровотечение. Констатацию кишечного кровотечения проводили при обильном выделении крови при дефекации, прогрессивном снижении уровня гемоглобина, нестабильной гемодинамике.

Распределение пациентов изучаемых групп с зависимости от вида примененного лечения приведено в Таблице 6.

Таблица 6 - Соотношение пациентов в группах сравнения в зависимости от вида терапии (n=80)

Группы пациентов	Консервативная терапия	Оперативное лечение	Всего
Основная группа (n=40)	36(90%)	4(10%)	40(100%)
Контрольная группа (n=40)	33(82,5%)	7(17,5%)	40(100%)
Итого	69(86,25%)	11(13,75%)	80(100%)

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f=1$.

Отсутствие эффекта от консервативного лечения и нарастание симптомов заболевания расценивали как отсутствие клинической ремиссии, неэффективность консервативной терапии. Таким пациентам выполняли оперативные вмешательства.

2.3. Методы обследования

Все пациенты при поступлении в стационар были обследованы в стандартных рамках оказания медицинской помощи. Выполнялись клиничко-лабораторные, эндоскопические, морфологические, микробиологические, рентгенологические исследования.

Общее клиническое исследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза, выявление основных и общих симптомов язвенного колита, ежедневное измерение температуры тела. К основным проявлениям заболевания относили частый жидкий стул, более 6 раз, с примесью крови, слизи, ложные позывы на дефекацию, тенезмы, ночную дефекацию. Для общих симптомов были характерны слабость, снижение массы тела, лихорадка. К внекишечным проявлениям относили суставные поражения (артралгии, артриты), кожные проявления в виде узловатой эритемы, пиодермии, стоматит, склерозирующий холангит.

Проводили физикальное обследование, включающее осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки.

Всем пациентам при поступлении выполняли лабораторные исследования, включающие общий клинический, биохимический анализы крови, мочи, коагулограмму. Изменения лабораторных показателей не являются специфичными при язвенном колите. В анализе крови можно отметить анемию, лейкоцитоз, тромбоцитопению. При биохимическом исследовании обращали внимание на показатели общего белка, СРБ, щелочной фосфатазы и аминотрансфераз (АЛАТ, АСАТ). Отклонения в клиническом анализе мочи встречали редко, в основном при наличии сопутствующей патологии.

Эндоскопическое исследование – основной метод диагностики ЯК. Его выполняли всем пациентам в день поступления, либо в течение 2-3 дней после подготовки кишечника и через 1 месяц после начала лечения неоперированным больным. Всем пациентам с тяжелой формой язвенного колита и максимальной степенью активности процесса, из основной и контрольной группы соответственно, при поступлении в стационар проводили только ректороманоскопия на аппарате РЕ – ВС – 2,8/20 – «Кварц» (Россия) с волоконным световодом и обтуратором с биопсийным каналом, из-за возможности перфорации глубоких язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки.

Следует учитывать встречающуюся при тяжелой атаке ЯК ложную «дискретность» поражения прямой кишки, когда воспалительные изменения в сигмовидной кишке парадоксально преобладают над изменениями прямой кишки, оценивать данный показатель следует при колонокопии.

При проведении колоноскопии использовали видеоколоноскоп Olympus cv 150 (Olympus Corporation, Япония) с эндоскопическим фарцептом (щипцы) для взятия биопсии. Во время проведения манипуляции обращали внимание на цвет слизистой оболочки, ее отек, контактную кровоточивость, наличие или отсутствие сосудистого рисунка, эрозий, язв, кровоточащих грануляций и псевдополипов. Протяженность поражения толстой кишки оценивали в соответствии с

Монреальской классификацией ЯК, утвержденной Российским обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России [241]. Взятие биологического материала для морфологического исследования осуществляли по стандартной методике, не менее четырех кусочков в каждом анатомическом отделе толстой кишки у пациентов групп сравнения.

Морфологические изменения оказались наиболее выражены в прямой кишке и сигмовидном отделе толстой кишки, степень воспалительной инфильтрации уменьшалась в проксимальном направлении. В тяжелых случаях слизистая оболочка была изменена на всем протяжении, имела вид обширной, кровоточащей язвы, с распространением до мышечного слоя и серозной оболочки.

Большое значение для определения наиболее рациональной терапии имеет объективная оценка активности ЯК в процессе лечения. С современных позиций диагноз ЯК считается достоверным только при его гистологическом подтверждении. Ценность гистологических признаков заключается в том, что они являются определяющими в оценке активности, тяжести ЯК, имея большую клиническую и прогностическую ценность. Наиболее важной являлась оценка гистологической активности ЯК на основании «классического» описания морфологических изменений слизистой оболочки толстой кишки, с учетом совокупной выраженности основных гистологических изменений.

После взятия биоптатов стенки толстой кишки материал для фиксации помещали в 10% раствор формалина. Через 1 сутки промывали в проточной воде, обезвоживали помещением в спирты, после чего заливали расплавленным парафином. Нарезку блоков осуществляли с помощью санного микротомы, толщина срезов была 5 микрон. Микроскопию препаратов осуществляли после окраски их гематоксилином и эозином с использованием микроскопа Leica ICC50 HD (Leica Microsystems, Швейцария) с разрешением 1920×1080 .

У пациентов основной группы до начала лечения антибактериальными препаратами, взятие биоптатов стенки толстой кишки осуществляли не только с поверхностных слоев слизистой оболочки, но и с язвенных и эрозивных дефектов,

для гистологического и микробиологического исследования. Сначала язвенный дефект освобождали от фибриновой пленки путем соскабливания фибринозных наложений и детрита раскрытыми браншами биопсийных щипцов, далее поверхность обрабатывали стерильным изотоническим раствором путем многократного промывания. Если эрозивных и язвенных дефектов не обнаруживали, то при помощи биопсийных щипцов осуществляли забор участка слизистой, который отправляли на гистологическое исследование. Затем биопсийными щипцами осуществляли прицельный забор материала из места ранее взятой биопсии.

Данный способ забора биопсийного материала позволял получать точные количественные и качественные показатели микрофлоры стенки толстой кишки, снижая влияние на результат микробиологического исследования транзитной кишечной микрофлоры (патент РФ на изобретение «Способ сбора биопсийного материала стенки толстой кишки для микробиологического исследования у пациентов с язвенным колитом» № 2668790 от 02.10.2018г.). Это позволило проводить соответствующую антибактериальную терапию у пациентов с язвенным колитом для достижения ремиссии заболевания и снижения частоты и количества послеоперационных осложнений у этой категории пациентов. Сбор материала проводили в соответствии с методическими указаниями МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» и клиническими рекомендациями [46].

Для исключения влияния неблагоприятных факторов окружающей среды на микрофлору биоптатов стенки толстой кишки необходимо было создавать условия транспортировки биопсийного материала, которые давали возможность сохранить его температуру, герметичность, обеспечить биологическую безопасность, возможность использования транспортных сред, а также в случае необходимости, гомогенизации материала для проведения дальнейшего микробиологического исследования. Поэтому сразу после взятия биоптата материал помещали в разработанный нами стерильный контейнер для транспортировки биопсийного материала в изотермических условиях и

гомогенизации, отвечающий вышеперечисленным характеристикам (патент РФ № 176704 от 25.01.2018).

Контейнер состоит из двух частей: тубуса и крышки, соединенных между собой резьбой, которая обеспечивает их соединение в закрытом положении для герметичности и обеспечения условий биологической безопасности.

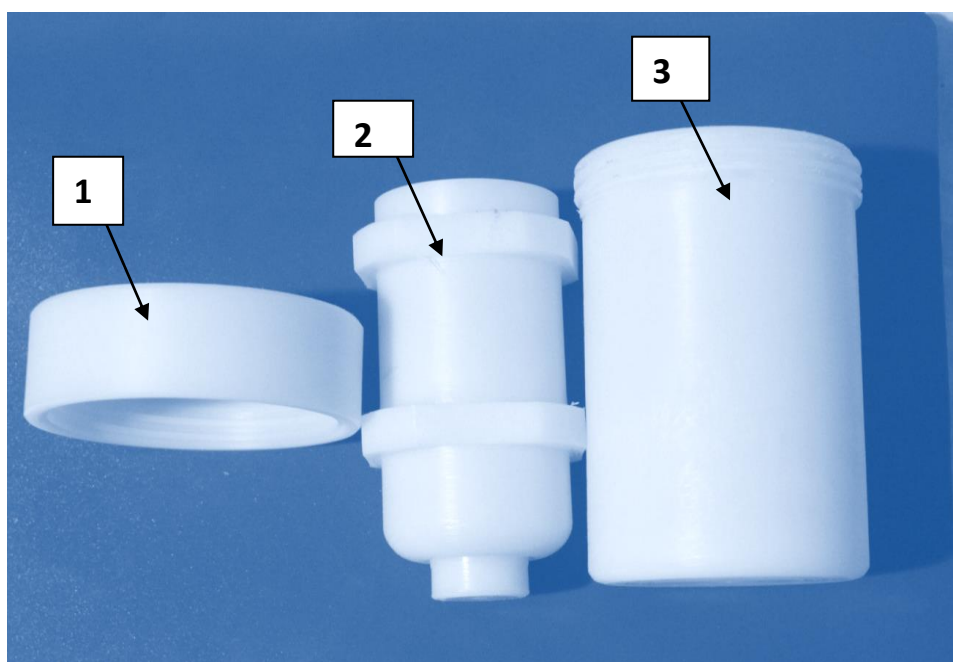


Рисунок 1. Контейнер для транспортировки биологического материала в изотермических условиях (стрелками указаны: 1 - крышка, 2 - внутренний и 3 - внешний контур контейнера).

Внешний и внутренний контуры контейнера плотно спаяны друг с другом при помощи перемычек и выполнены в форме цилиндров, между которыми содержится воздушная прослойка, обеспечивающая временные изотермические условия при транспортировке. Дно внешнего контура обеспечивает устойчивое положение контейнера на поверхности. Корпус изготавливали из полипропилена или полистирола, который обеспечивал возможность проведения гомогенизации в нем, крышку - из полистирола, с добавкой обеспечивающей облегчение движения деталей относительно друг друга.

Полезная модель позволяет уменьшить использование пробирок для транспортирования, гомогенизации и временного хранения, что снижает

экономические потери в случае проведения подготовительных этапов микробиологического исследования биопсийного материала.

Исследуемые образцы доставляли в бактериологическую лабораторию Клиник СамГМУ для обработки проб.

Выделенные культуры идентифицировали с помощью стандартных биохимических реакций с использованием хромато-масс-спектрометрии.

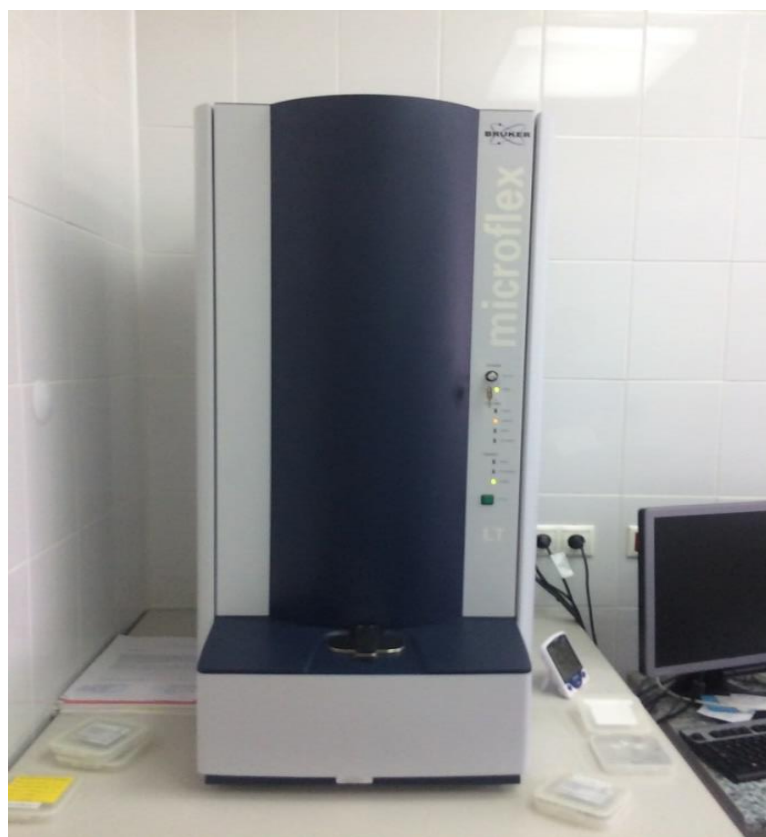


Рисунок 2. Хромато-масс-спектрометр MALDI MASS MICROFLEX (Bruker Daltoniks, США).

Оценивали микрофлору на чувствительность и резистентность к антибактериальным препаратам диско-диффузионным методом. Исследование проводили в соответствии с клиническими рекомендациями и методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [46]. У всех выделенных энтеробактерий определяли фенотипы продукции БЛРС (β -лактамазы расширенного спектра

действия) методом двойных дисков с цефалоспоридами III поколения и амоксициллином/клавулановой кислотой.

В случае невозможности полного осмотра толстой кишки из-за риска перфорации глубоких язвенных дефектов слизистой оболочки при фиброколоноскопии (ФКС), выполняли ирригографию – рентгенологическое исследование толстой кишки.

2.4. Методы лечения

Всем пациентам с тяжелой формой язвенного колита с левосторонним или тотальным поражением в группах сравнения при поступлении назначали полный базовый курс консервативного лечения. Базовую терапию назначали в соответствии с клиническими рекомендациями. Она включала внутривенное введение глюкокортикостероидов в дозе эквивалентной 75 мг в сутки, коррекцию белково-электролитных нарушений, регидратацию, назначение препаратов месалазина (таблетированные формы, гранулы), железа, омепразола. Стартовая антибактериальная терапия включала в/в введение метронидазола 1,5 г/сутки + фторхинолоны (ципрофлоксацин) 10-14 дней. Препаратами второй и третьей линии были цефалоспорины и рифаксимин в дозе 800-1200 мг в сутки соответственно. При получении результатов микробиологического исследования, на 2-3 день от поступления, пациентам основной группы к лечению добавляли антибактериальные препараты в соответствие с полученными данными микробиологического исследования биоптатов стенки толстой кишки и чувствительностью выделенных микроорганизмов к антибиотикам. В обеих группах исследования при необходимости проводили лечение сопутствующей патологии.

В случае отсутствия эффекта от проводимой консервативной терапии, пациентам было показано оперативное лечение в срочном, а в некоторых случаях, в экстренном порядке [48, 73, 238].

Были выполнены следующие операции: колэктомия у 4 (5%) пациентов, колопротэктомия 4 (5%) больным, колэктомия с низкой передней резекцией у 2

(2,5%) пациентов и колэктомия с брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки 1 (1,25%) больному.

Результаты консервативного лечения и клиническая симптоматика проанализированы в течение стационарного лечения: частота стула - в день поступления, на 3, 7, 14, 20 и 30 сутки; показатели лейкоцитов в клиническом анализе крови – в день поступления, 7 и 14 сутки после начала лечения; температуру тела измеряли ежедневно.

2.5. Критерии оценки результатов лечения и качества жизни пациентов

Для оценки эффективности антибактериальной терапии в контрольной и основной группах у пациентов с язвенным колитом были использованы следующие критерии: частота стула с примесью крови, уровень лейкоцитов в клиническом анализе крови, температурная реакция, время стихания обострения и наступления ремиссии заболевания, частота возникновения рецидива язвенного колита. Для оценки качества жизни применяли разработанную нами программу самоконтроля (Свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018611989 от 09.02.2018г. «Программа самоконтроля пациента с нарушением функции ЖКТ»).

Пациент имел возможность заполнить анкету, установить программу на компьютер, либо использовать мобильное приложение.

В первый день наблюдения всем пациентам основной и контрольной групп предлагали ответить на вопросы анкеты, включающей 20 вопросов, отражающие физическое и психологическое состояние больного. Обязательную оценку проводили через 1 месяц после начала лечения, затем через 3 и 6 месяцев после выписки из стационара. Каждый ответ на вопрос, в зависимости от выраженности проявлений (никогда, редко, иногда, часто, всегда), оценивали от 1 до 5 баллов. Возможная набранная сумма баллов составляла от 14 до 70 баллов. Социальный аспект анкетирования включал вопросы, отражающие социальный аспект качества жизни: ночной сон; возможность на работы и нахождения в обществе; способность заниматься физической нагрузкой (активным отдыхом); планирование дня в зависимости от функционирования кишечника;

необходимость соблюдения строгой диеты; возможность вести половую жизнь; необходимость проведения постоянных гигиенических мероприятий; наличие примеси крови в стуле; повышение температуры тела; отсутствие аппетита; ограничения в выборе одежды, чувство стыда или депрессии. Результаты тестирования трактовали следующим образом:

14-40 баллов – пациент может жить в обществе без ограничения и без помощи врача психолога;

41-55 баллов – пациент нуждается в консультации психолога;

56-70 баллов – пациент нуждается в постоянном наблюдении и лечении психолога.

Для отражения клинического аспекта предложено ответить на 6 вопросов анкеты, включающих необходимость обращения в лечебные учреждения, частоту стула или потребность в опорожнении калоприемника, снижение массы тела, изменение показателей гемоглобина (Hb), температурная реакция организма. В зависимости от выраженности проявлений каждый вопрос оценивали от 1 до 5 баллов. Результаты тестирования трактовали следующим образом:

0-10 баллов – пациенту требуется амбулаторное наблюдение у врача колопроктолога или гастроэнтеролога;

11-24 балла – пациенту необходимо стационарное лечение 2-3 раза в год;

25-30 баллов – пациенту необходима госпитализация в стационар, срочная консультация колопроктолога для решения вопроса о необходимости оперативного лечения.

Полученные данные самостоятельно заносились в программу, после чего суммировались и подлежали обработке.

Оценка качества жизни формировалась из суммы баллов двух основных компонентов здоровья – социального и физического. Суммарные показатели варьировались от 20 до 100 баллов, которые трактовались следующим образом:

20-40 баллов – удовлетворительное качество жизни;

41-60 баллов – уровень качества жизни несколько снижен;

61-80 баллов – низкий уровень качества жизни;

81-100 баллов – крайне низкая оценка качества жизни.

При динамической оценке показателей качества жизни пациент самостоятельно, либо при участии специалиста мог определить необходимость обращения к специалисту.

2.6. Методы статистической обработки результатов

Полученные нами данные мы подвергали статистической обработке, которую проводили с помощью программы SPSS Statistics.20.0. Рассчитывали стандартную ошибку среднего (m), среднее арифметическое (M). Различия между анализируемыми показателями при уровне значимости $p < 0,05$ считали достоверными. Выполняли математическое сопоставление показателей с аналогичным описанием закономерностей, проводили математический и логический анализ полученных данных, их обобщение и системный многофакторный анализ величин изучаемых критериев.

Критерий Пирсона (χ^2) позволял судить о случайности (неслучайности) распределения в таблицах взаимной сопряженности. Для этого в таблицах взаимной сопряженности (ТВС) наряду с эмпирическими частотами были определены теоретические (гипотетические) частоты, рассчитываемые исходя из H_0 .

H_0 -нулевая гипотеза – гипотеза о том, что распределение внутри ТВС случайно и, следовательно, зависимость между признаками отсутствует.

На основании эмпирических и теоретических частот определяли критерий Пирсона:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

где i – номер строки (от 1 до r),

j – номер столбца (от 1 до c),

O_{ij} – фактическое количество наблюдений в ячейке ij ,

E_{ij} – ожидаемое число наблюдений в ячейке ij .

Если число ожидаемого явления было меньше 10 хотя бы в одной ячейке, при анализе четырехпольных таблиц рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йейтса.

Данная поправка позволяла уменьшить вероятность ошибки первого типа, т.е. обнаружения различий там, где их нет. Поправка Йейтса заключалась в вычитании 0,5 из абсолютного значения разности между фактическим и ожидаемым количеством наблюдений в каждой ячейке, что вело к уменьшению величины критерия χ^2 :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(|O_{ij} - E_{ij}| - 0,5)^2}{E_{ij}}$$

Расчетное значение χ^2 сравнивали с его критическим (табличным) значением при числе степеней свободы:

$$f = (r - 1) \times (c - 1).$$

Для четырехпольной таблицы, в которой 2 ряда ($r = 2$) и 2 столбца ($c = 2$), число степеней свободы составляло $f_{2 \times 2} = (2-1) \times (2-1) = 1$.

Если полученное значение критерия χ^2 было больше критического, то делали вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемыми показателями при соответствующем уровне значимости (p).

Для оценки статистически значимых различий средних величин нами был использован t-критерий Стьюдента.

Наиболее частые случаи применения t-критерия были связаны с проверкой статистических различий средних значений со средним отклонением в двух выборках.

Для сравнения средних величин t-критерий Стьюдента рассчитывали по формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где M_1 – средняя арифметическая первой сравниваемой совокупности (группы),

где M_2 – средняя арифметическая второй выравниваемой совокупности (группы),

m_1 – средняя ошибка первой средней арифметической,

m_2 – средняя ошибка второй средней арифметической.

Расчетное значение t-критерия Стьюдента сравнивали с табличным значением при уровне значимости $p=0,05$ и числе степеней свободы:

$$f = (n_1 + n_2) - 2$$

где, n_1 и n_2 , количество наблюдений в каждой группе.

Если рассчитанное значение t-критерия Стьюдента было *равно или больше* критического, найденного по таблице, делали вывод о статистической значимости различий между сравниваемыми величинами.

Если значение рассчитанного критерия Стьюдента было меньше табличного – различия сравниваемых величин были статистически не значимы.

Для объективной сравнительной оценки ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов в группах исследования мы применяли принципы доказательной медицины [49].

Решающие показатели, характеризующие эффективность применения разработанного нами способа лечения рассчитывали с помощью таблицы сопряженности, включающие возможные исходы лечения, представлено в Таблице 7.

Таблица 7 - Таблица сопряженности

Группа	Исследуемый эффект (исход)		
	Есть	Нет	Всего
Основная группа	A	B	A + B
Контрольная группа	C	D	C + D

Вычисляли следующие показатели:

1. Частоту благоприятных исходов лечения в основной группе (ЧИЛ)

$$\text{ЧИЛ} = \frac{A}{A + B}$$

Частоту благоприятных исходов лечения в контрольной группе (ЧИК)

$$\text{ЧИК} = \frac{C}{C + D}$$

Повышение относительной пользы (ПОП) – относительное увеличение частоты благоприятных исходов в основной группе по сравнению с контрольной

$$\text{ПОП} = \frac{\text{ЧИЛ} - \text{ЧИК}}{\text{ЧИК}} \times 100\%$$

Повышение абсолютной пользы (ПАП) – абсолютная арифметическая разница в частоте благоприятных исходов между основной и группой контроля

$$\text{ПАП} = (\text{ЧИЛ} - \text{ЧИК}) \times 100\%$$

Частоту неблагоприятных исходов в основной группе (ЧНИЛ)

$$\text{ЧНИЛ} = \frac{B}{A + B}$$

Частоту неблагоприятных исходов в группе контроля (ЧНИК)

$$\text{ЧНИК} = \frac{D}{C + D}$$

2. Снижение относительного риска (СОР) – относительное уменьшение неблагоприятных исходов в основной группе по сравнению с группой контроля

$$\text{СОР} = \frac{\text{ЧНИЛ} - \text{ЧНИК}}{\text{ЧНИК}} \times 100\%$$

3. Снижение абсолютного риска (САР) – абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов между основной и контрольной группой

$$\text{САР} = (\text{ЧНИЛ} - \text{ЧНИК}) \times 100\%$$

В оценке ближайших результатов лечения за благоприятный исход принималось улучшение состояния пациента, нормализация стула и наступление клинической ремиссии заболевания. Неэффективность консервативного лечения, необходимость выполнения оперативного лечения, его осложнения, смерть пациента - расценивались как неблагоприятный исход.

ГЛАВА 3. Морфологические и микробиологические особенности биоптатов стенки толстой кишки у пациентов с тяжелыми формами язвенного колита

Для определения тактики консервативного лечения больных с язвенным колитом важное значение имеет гистологическое исследование биоптатов стенки толстой кишки [30, 113, 195]. Микробиологическое исследование состава микрофлоры показало значительное видовое разнообразие выделенной микробиоты. Это дает объективную оценку активности и тяжести атаки заболевания и позволило выявить ряд особенностей.

3.1. Морфологическая картина биопсийного материала

В исследуемых клинических группах у пациентов с ЯК в биоптатах стенки толстой кишки, были выявлены признаки хронического продуктивного воспаления с разной степенью выраженности обострения.

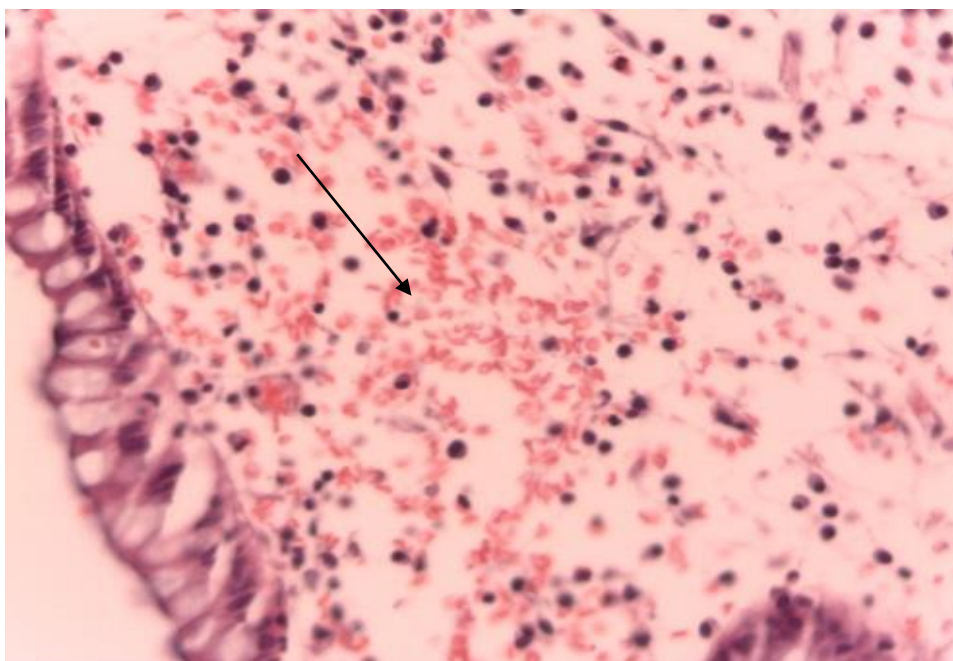


Рисунок 3. Участок слизистой толстой кишки пациента с язвенным колитом. Рельеф слизистой оболочки сглажен (отсутствуют крипты). В слизистой оболочке диффузное слабовыраженное диапедезного характера кровоизлияние, и отек стромы (указано стрелкой). Световая микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 200X.

Об обострении заболевания свидетельствовало наличие кровоизлияний диапедезного и диапедезно-деструктивного характера, которые локализовались преимущественно в собственной пластинке слизистой оболочки (Рисунок 3,4).

Частота встречаемости данных изменений составила (67,0%).

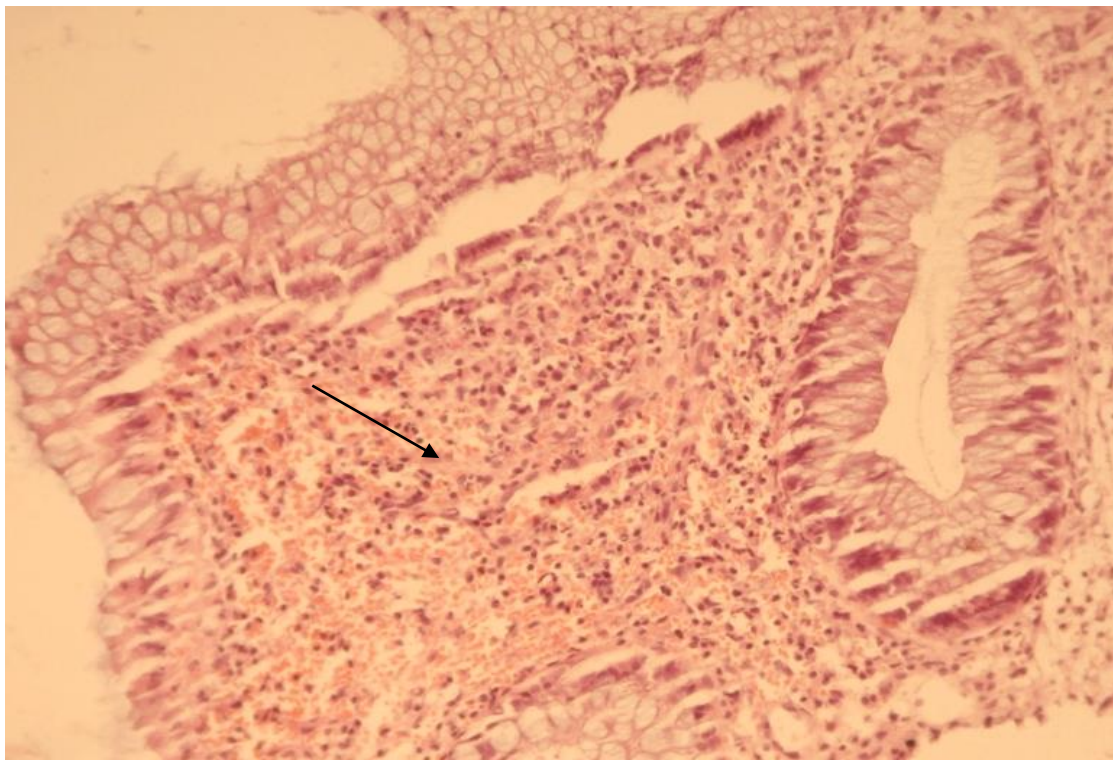


Рисунок 4. Участок слизистой оболочки толстой кишки пациента с язвенным колитом. В слизистой оболочке диффузное умеренно-выраженное диапедезно-деструктивного характера кровоизлияние (указано стрелкой). Эпителий с выраженной гиперпродукцией слизи. Световая микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 100X.

Повышение проницаемости сосудистой стенки также сопровождалось развитием интерстициального отека, локализовавшимся преимущественно в слизистой и подслизистой оболочках стенки толстой кишки, а в единичных случаях, захватывающим все слои стенки кишки.

Воспалительный ответ выражался в полиморфно-клеточной инфильтрации стромы стенки органа, где выраженность инфильтрации можно было охарактеризовать как умеренную и выраженную. В составе инфильтрации

выявлялись преимущественно плазматические клетки, лимфоциты, макрофаги, а также в небольшом количестве нейтрофильные гранулоциты, заметно развитие соединительной ткани. В ряде случаев в инфильтрате были выявлены скопления эозинофильных гранулоцитов.

Инфильтрация была преимущественно диффузной, но в ряде случаев мелкоочаговой или среднеочаговой (Рисунок 5).

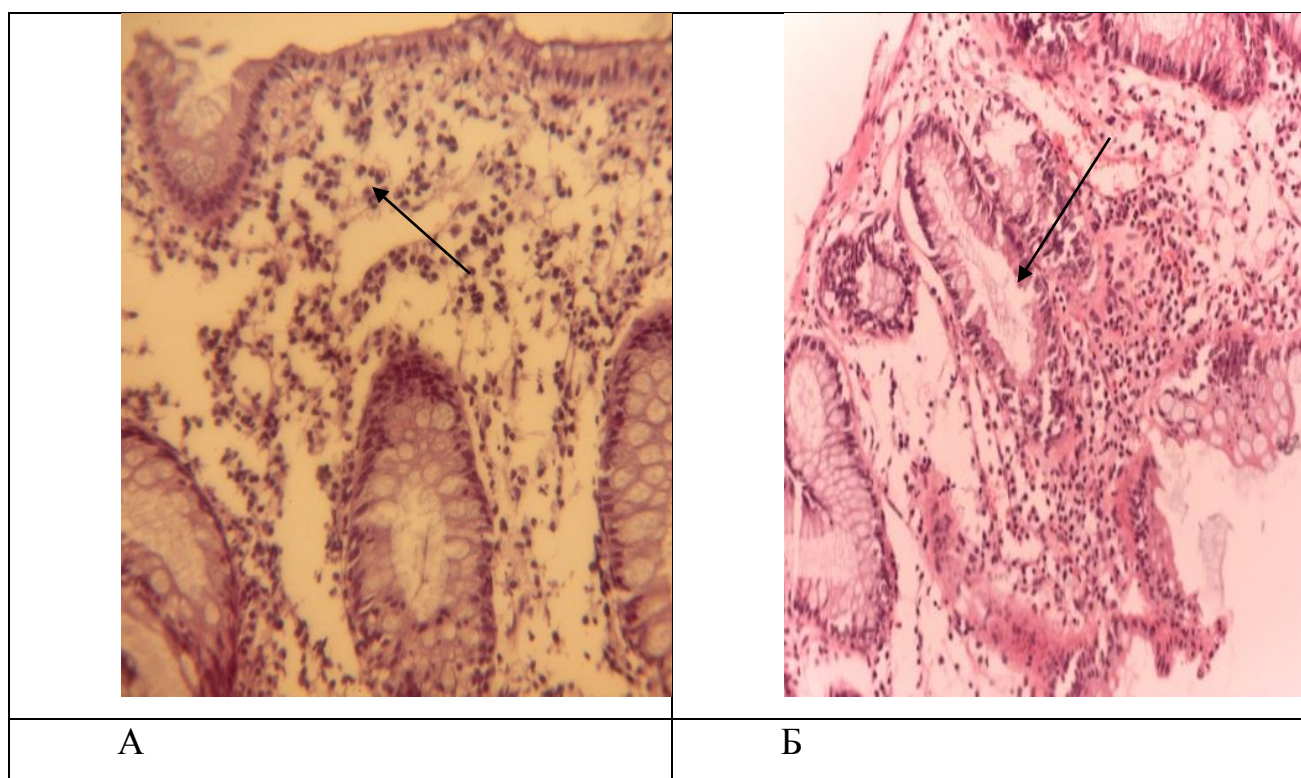


Рисунок 5. Стенка толстой кишки пациента с язвенным колитом. В собственной пластинке слизистой оболочки определяется умеренная диффузная полиморфно-клеточная инфильтрация (А) и очаговая умеренно-выраженная (Б) (указано стрелками). Световая микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 200X и 100X соответственно.

В единичных случаях инфильтрация была распространена на всю толщу стенки кишки (Рисунок 6).

При данных изменениях в составе воспалительного инфильтрата преобладали нейтрофильные лейкоциты.

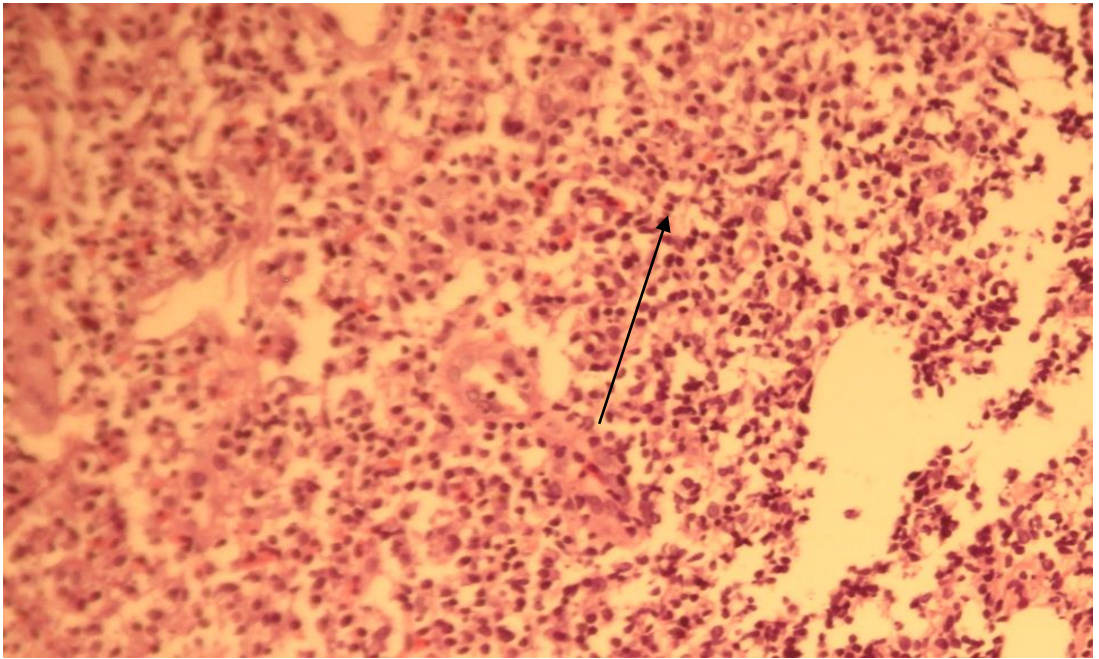


Рисунок 6. Участок стенки толстой кишки пациента с язвенным колитом. В подслизистой оболочке определяется диффузная выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация с преобладанием нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов (указано стрелкой). Световая микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 320X.

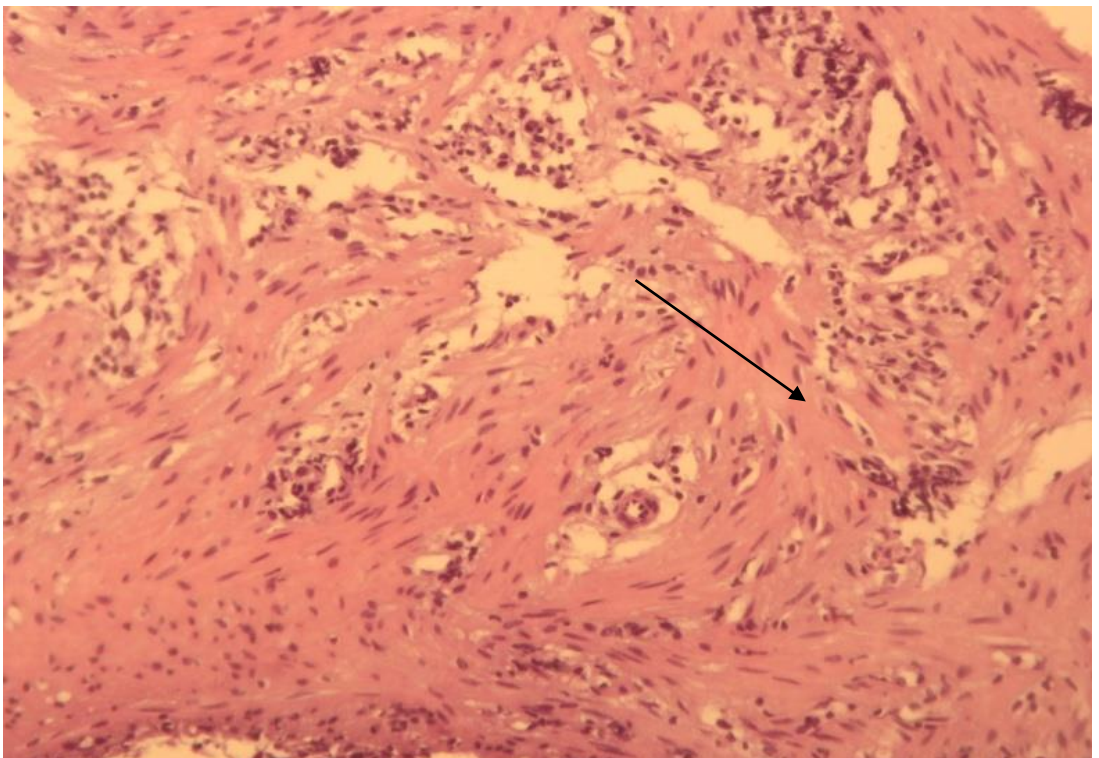


Рисунок 7. Участок стенки толстой кишки пациента с язвенным колитом. В мышечной оболочке определяется диффузная умеренная полиморфно-клеточная

инфильтрация (указано стрелкой). Световая микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 200X.

Также отмечали локальный эндovasкулит и вакуольную гидропическую дистрофию гладких миоцитов и их дезинтеграцию в составе слоев мышечной оболочки (Рисунок 7).

Значительным изменениям подвергался эпителиальный слой слизистой оболочки. Чаще всего была обнаружена выраженная гиперфункция слизи бокаловидными клетками и гиперплазия железистых клеток. Все это параллельно сопровождалось повышенным слущиваем эпителиоцитов и скоплением их в просветах крипт (Рисунок 8). Имели место изменения в структуре крипт, а именно, ширины их просвета в сторону увеличения; и глубины, как в сторону увеличения, так и снижения, вплоть до полного сглаживания рельефа.

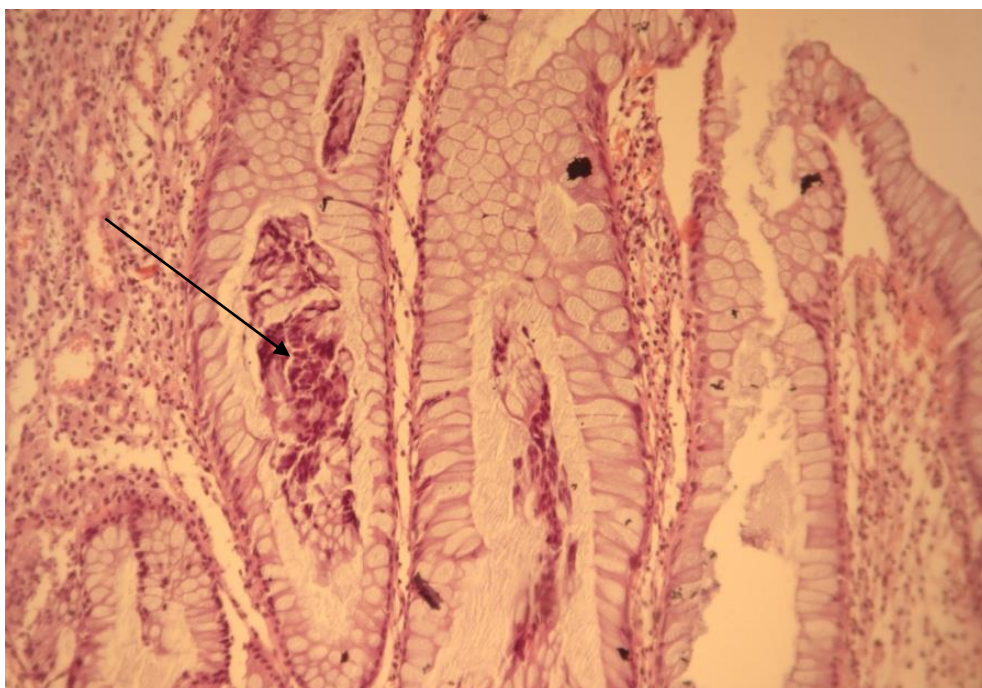


Рисунок 8. Участок стенки толстой кишки пациента с язвенным колитом. Рельеф слизистой представлен расширенными криптами, в просветах которых слущенный эпителий (указано стрелкой), бокаловидные клетки расширенные и признаками гиперпродукции слизи. Световая микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 100X.

В глубине крипт, четко визуализировали групповые скопления клеток Панета (Рисунок 9).

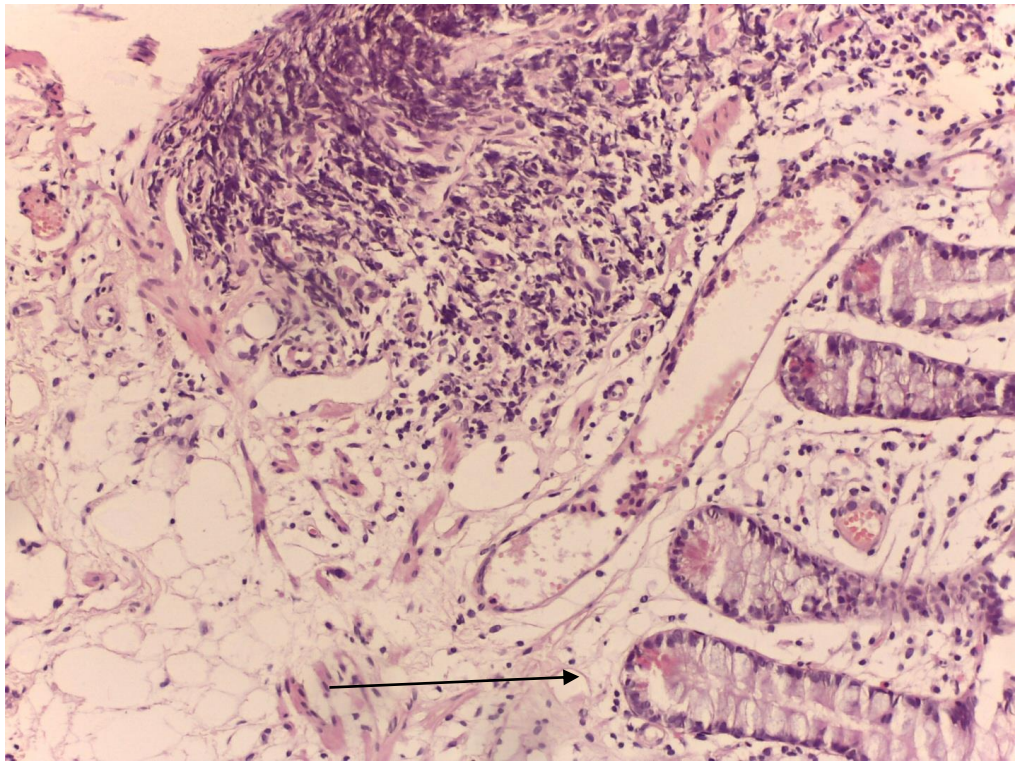


Рисунок 9. Участок стенки толстой кишки пациента с язвенным колитом. В подслизистой основе определяется выраженная крупноочаговая полиморфно-клеточная инфильтрация, в глубине крипт, в составе эпителия четко визуализируются клетки Панета (указано стрелкой). Световая микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200Х.

Наличие таких клеток, на наш взгляд, является ответной и защитной реакцией на воспаление. Учитывая то, что эти клетки способны вырабатывать лизоцим, обладающий бактерицидным действием, можно высказать о бактериальной природе воспаления в стенке толстой кишки при ЯК.

В единичных случаях была выявлена дисплазия железистого эпителия (Рисунок 10).

Покровный эпителий стенки толстой кишки также был изменен.

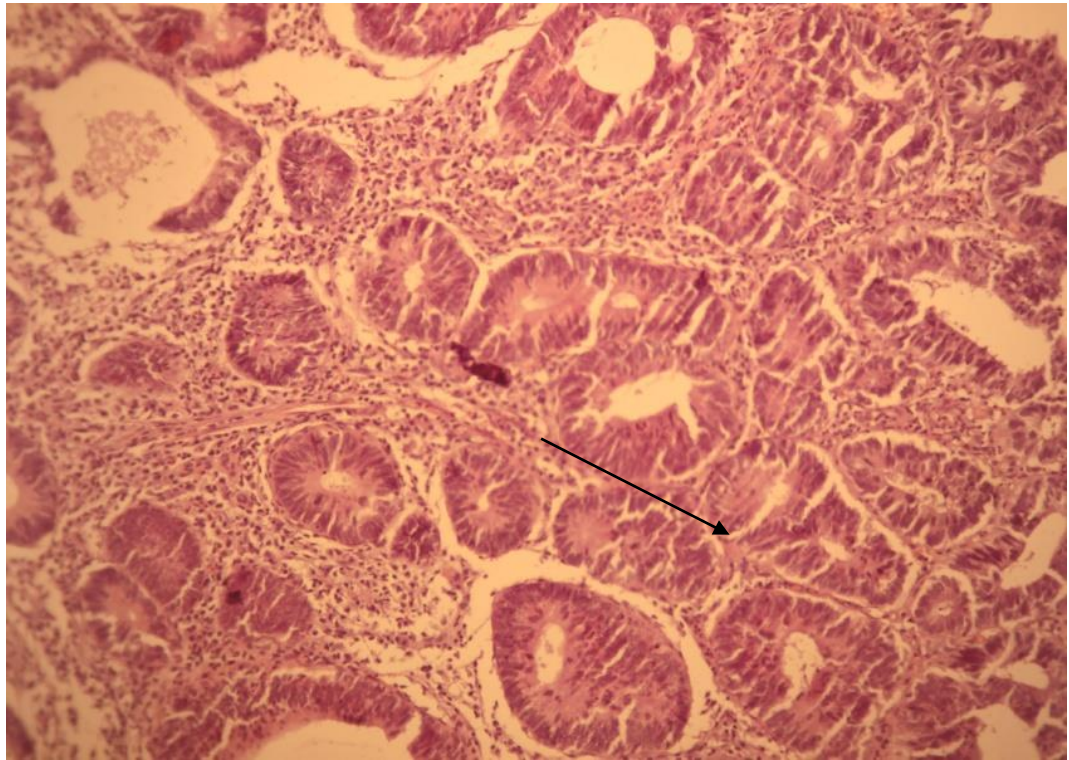


Рисунок 10. Участок стенки толстой кишки пациента с язвенным колитом. В собственной пластинке слизистой определяется умеренно-выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация, гиперплазия желез и признаками дисплазии (указано стрелкой). Световая микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100X.

В ряде случаев была выявлена гиперплазия эпителия, но чаще обнаруживали его метаплазию, которая выражалась в смене эпителия с однослойного призматического каемчатого на многорядный призматический или многослойный плоский эпителий (Рисунок 11).

Известно, что такие изменения нередко расцениваются как предраковые, следовательно, должны ориентировать клинициста на особое ведение пациентов с данной патологией.

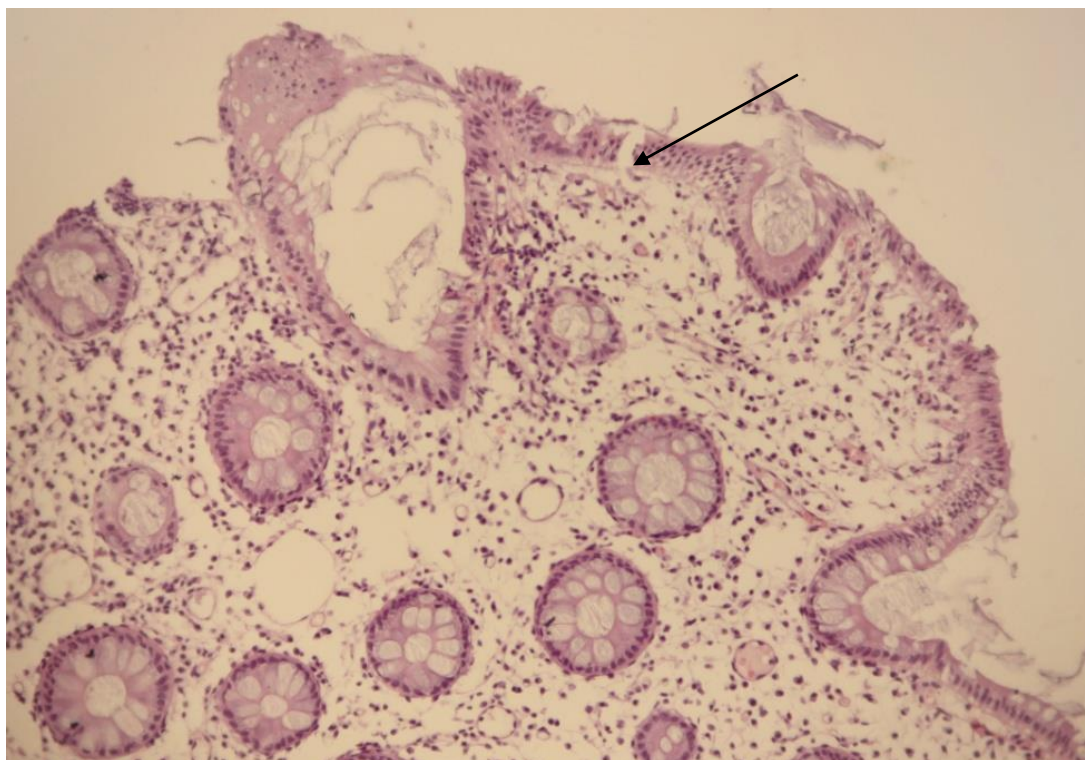


Рисунок 11. Участок слизистой оболочки толстой кишки пациента с язвенным колитом. Метаплазия покровного эпителия кишечника (указано стрелкой). Световая микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 200Х.

Помимо описанных ранее изменений, в 87,0 % выявляли участки, лишенные эпителиального слоя слизистой оболочки, которые были расценены, как участки эрозии и язв слизистой оболочки, выявленные также при эндоскопическом исследовании.

Дефекты слизистой проходили через все ее слои, до подслизистой и до мышечной оболочек. При фиброколоноскопии данные изменения были диагностированы, как щелевидные язвы [96].

В 100 % случаев при воспалении с умеренной и выраженной инфильтрацией в стенке толстой кишки были выявлены характерные для бактериального обсеменения признаки (Рисунок 12).

Для подтверждения сказанного проведено бактериологическое исследование. Вокруг подобных участков отмечали разрастание соединительной ткани.

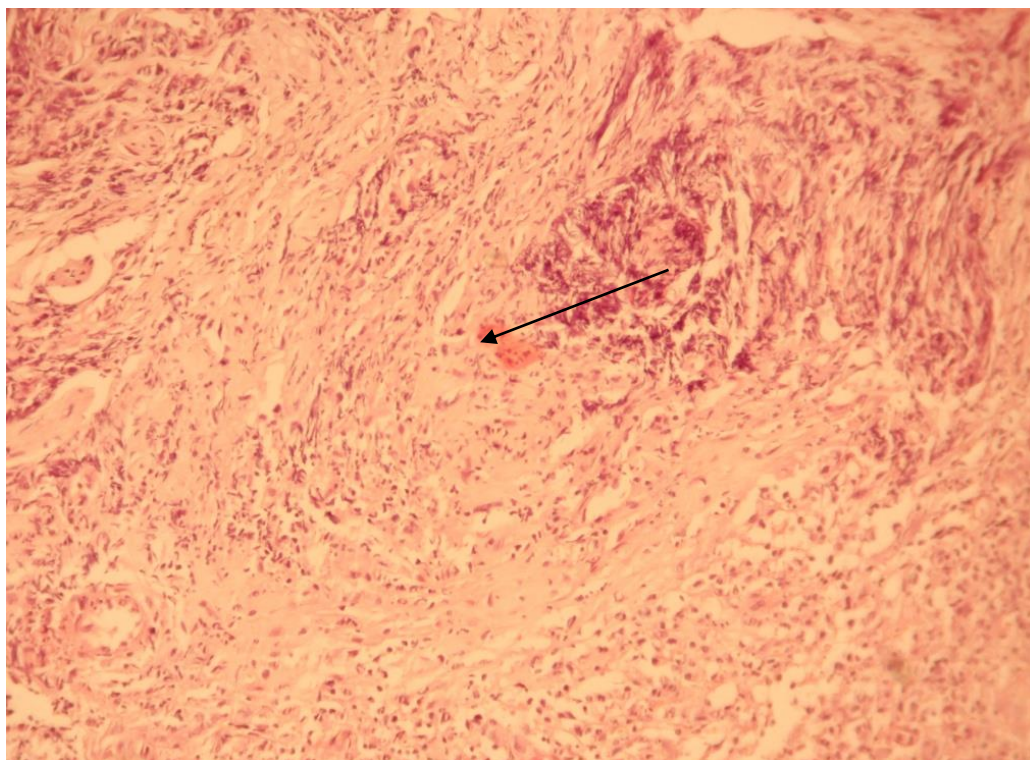


Рисунок 12. Участок стенки толстой кишки пациента с язвенным колитом. Мышечная оболочка стенки разрушена, в ней видна выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация с разрастанием соединительной ткани в центре определяется участок скопления бактериальной флоры (указано стрелкой). Световая микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 100X.

Особо стоит отметить исчезновение скоплений лимфоидной ткани в составе слизистой и подслизистой оболочек стенки толстой кишки, которые определяются в норме (Рисунок 13).

У всех наблюдаемых пациентов имелась характерная для язвенного колита полиморфная гистологическая картина, характеризующая разную выраженность воспалительного процесса. Однако у разных больных были выявлены отдельные диагностические признаки, полный комплекс которых определен в 83,0 % случаев. При выраженном воспалении наблюдалась полиморфная картина изменений в слизистой оболочке кишечника: выраженная отечность, инфильтрация лимфоцитами подслизистого слоя, собственной пластинки, локальным эндоваскулитом, сглаживанием структуры крипт, бактериальным обсеменением.

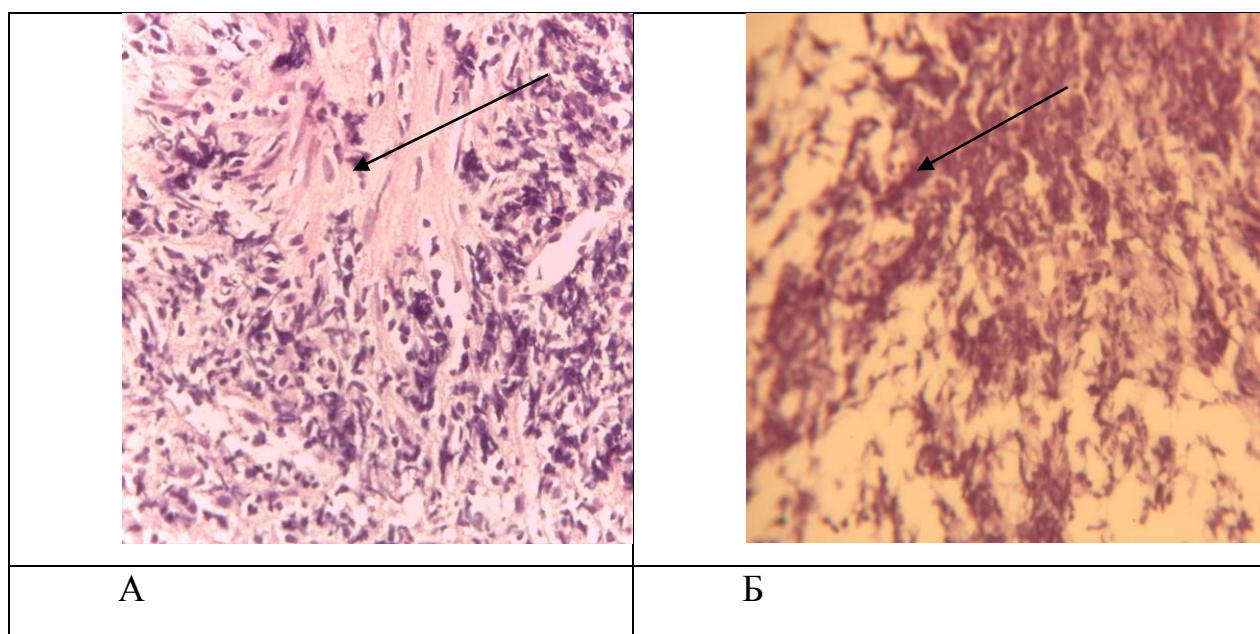


Рисунок 13. Участок стенки толстой кишки пациента с язвенным колитом. Мышечная оболочка стенки разрушена, в ней видна выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация с разрастанием соединительной ткани. А. Сохраненные миоциты (указано стрелкой). Световая микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 200X.; Б. Скопления базофильно окрашенных масс, бактериальное обсеменение стенки толстой кишки (указано стрелкой). Световая микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 200X.

Таким образом, использование методов общей морфологии позволяет дать объективную оценку тяжести течения ЯК [41]. Учитывая тот факт, что в 100 % при умеренной и выраженной степени воспаления в стенке толстой кишки обнаружены бактерии, можно высказать предположение о том, что в патогенезе язвенного колита микроорганизмы играют значимую роль. Как минимум они поддерживают тяжесть воспалительного процесса во время атаки заболевания или могут играть роль «пускового» механизма обострения у пациентов, пребывающих в ремиссии.

3.2. Микробиологический пейзаж биоптатов

При исследовании просветной, пристеночной микрофлоры и микробиоты стенки толстой кишки у пациентов с тяжелой формой язвенного колита были получены существенные различия по качественному и количественному составу. Анализ просветной и пристеночной микробиоты показал, что кроме

представителей условно-патогенной и патогенной микрофлоры были выделены лактобактерии и бифидобактерии в малых титрах. Но в тоже время, представители афтохтонной микрофлоры отсутствовали в микробиоте биоптатов стенки толстой кишки, и не были обнаружены ни у одного пациента.

При проведении микробиологического исследования до начала антибактериальной терапии по разработанному нами способу (Патент РФ на изобретение № 2668790 от 02.10.2018г.) было выделено 3 группы микроорганизмов: представители порядка *Enterobacteriales*, и родов *Enterococcus* и *Streptococcus*, включающих 20 видов микроорганизмов, всего 119 штаммов (Рисунок 14).

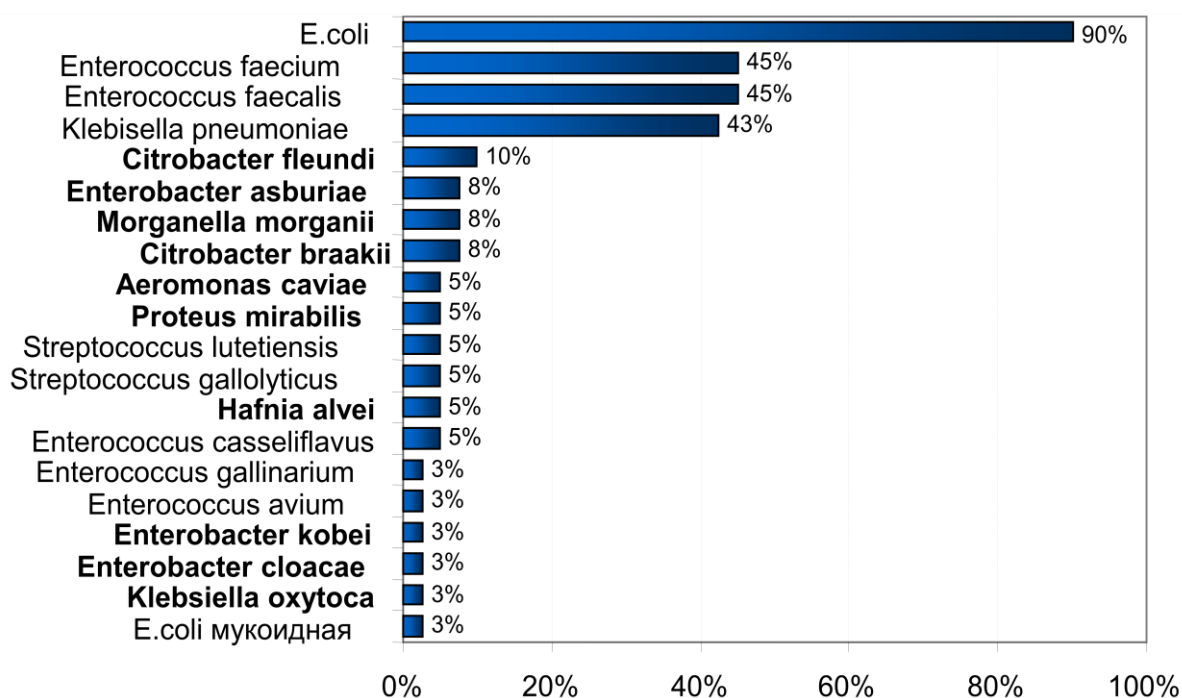


Рисунок 14. Доля выделенных микроорганизмов при микробиологическом исследовании биоптатов стенки толстой кишки.

Были выделены микроорганизмы групп *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, остальные представители были выделены в единичных случаях в титрах от 10^2 до 10^6 (Таблица 8).

Таблица 8 - Выделенные микроорганизмы из биоптатов стенки толстой кишки в основной группе (n=40) до проведения антибактериальной терапии

Выделенные микроорганизмы	Количество больных с выявленным видом микроорганизмов, абс.(%)	Логарифм (lg) содержания бактерий, M±m
<i>Enterococcus faecalis</i>	18 (45%)	4,7±0,2
<i>Enterococcus faecium</i>	18 (45%)	4,9±0,2
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	2 (5%)	3,0±0,0
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1 (3%)	3,0
<i>Enterococcus avium</i>	1 (3%)	4,0
<i>E.coli</i>	36 (90%)	4,7±0,2
<i>E.coli</i> мукоидная	1 (3%)	3,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17 (43%)	4,1±0,2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (3%)	5,0
<i>Citrobacter braakii</i>	3 (8%)	5,0±0,0
<i>Citrobacter fleundi</i>	4 (10%)	6,0±0,0
<i>Enterobacter asburiae</i>	3 (8%)	4,3±0,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (3%)	6,0
<i>Enterobacter kobei</i>	1 (3%)	4,0
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (5%)	4,5±0,5
<i>Aeromonas caviae</i>	2 (5%)	4,5±0,5
<i>Hafnia alvei</i>	2 (5%)	5,0±0,0
<i>Morganella morganii</i>	3 (8%)	4,7±0,7
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	2 (5%)	4,5±0,5
<i>Streptococcus lutetiensis</i>	2 (5%)	5,5±0,5

Отдельно следует отметить широкое распространение представителей порядка *Enterobacteriales*, у большинства из которых были отмечены выраженные патогенные свойства. Несмотря на то, что они были выделены в единичных случаях, но в значительных титрах: *Citrobacter braakii* в титре 10^6 , *Citrobacter fleundi* в титре 10^5 , *Morganella morganii* в титрах от 10^4 до 10^6 , *Hafnia alvei* в титре 10^5 , *Enterobacter asburiae* в титре от 10^4 до 10^5 , *Klebsiella oxytoca* в титре 10^5 , *Enterobacter cloacae* в титре 10^6 , *Enterobacter kobei* в титре 10^4 , *Proteus mirabilis* в титрах от 10^4 до 10^5 , *Aeromonas caviae* в титре от 10^4 до 10^5 .

Все бактерии рода *Enterobacteriaceae*, всего 13 видов, обладали потенциальной возможностью участия в повреждении стенки толстой кишки.

Помимо энтеробактерий следует отметить значительное разнообразие представителей родов *Enterococcus* и *Streptococcus*.

Род *Enterococcus* был представлен 5 видами: *E. faecalis*, *faecium* в титрах от 10^3 до 10^6 , *E. avium* в титре 10^4 , *E. casseliflavus*, *gallinarium* в титре 10^3 .

Род *Streptococcus* 2 видами: *S. gallolyticus*, *lutetiensis* в титрах от 10^4 до 10^6 .

Микроорганизмы были выделены в ассоциациях от 1 до 6 видов (Рисунок 15). Наиболее часто встречались комбинации из 2, 3 и 4 видов.

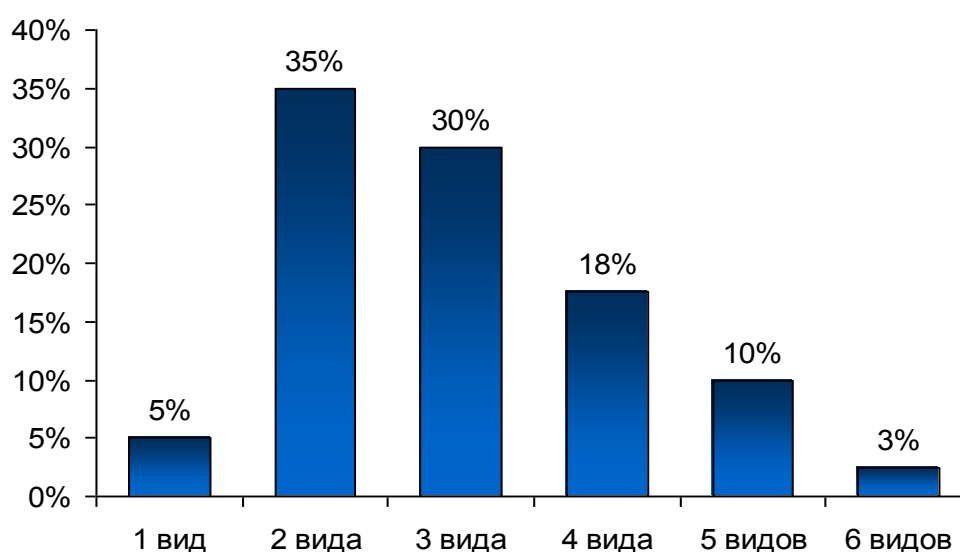


Рисунок 15. Соотношение количества видов микроорганизмов, выделенных у одного пациента.

У всех выделенных микроорганизмов определялась антибиотикочувствительность и антибиотикорезистентность.

Данные о чувствительности к антибактериальным препаратам выделенных представителей рода *Enterobacteriaceae* представлены в Таблице 9.

Таблица 9 - Результаты определения чувствительности представителей рода *Enterobacteriaceae* к антибактериальным препаратам

Антибактериальный препарат	S (чувствительный)	R (резистентный)
Ампициллин	40(51%)	38(49%)
Цефотаксим	41(53%)	37 (47%)
Цефтазидим	41(53%)	37(47%)
Цефтриаксон	41(53%)	37(47%)
Цефепим	43(55%)	35(45%)
Амоксицилин/клавулонат	54(69%)	24(31%)
Цефоперазон	78(69%)	-
Пиперациллин/тазобактам	78 (69%)	-
Имипенем	78(69%)	-
Меропенем	78(69%)	-
Эртапенем	78(69%)	-
Гентамицин	48(61%)	20(39%)
Амикацин	53(68%)	25(32%)

Если у микроорганизмов имелась резистентность к цефалоспорином 3 поколения, то это расценивалось, что штамм является продуцентом β - лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС). Дополнительно у всех штаммов *Enterobacteriaceae* определяли фенотипы продукции β – лактамаз. Общее

количество продуцентов составило 47%. Следует отметить, что представители родов *Enterobacter*, *Citrobacter* и *Morganella* имеют природную резистентность к ампициллину. Не было выявлено штаммов резистентных к цефоперазон сульбактаму, пиперациллин/тазобактаму и карбапенемам.

У выделенной микрофлоры сохранялся высокий уровень чувствительности к амикацину в 68% и высокий уровень резистентности к фторхинолонам (более 60%).

Анализ антибактериальной резистентности представителей рода *Enterococcus* (42 штамма), включающий *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus*, показал широкую устойчивость к фторхинолонам и ампициллину. В 68% *Enterococcus* оказывались чувствительными к амоксициллину/клавулановой кислоте, в 72-75% к карбапенемам. Все штаммы сохраняли чувствительность к ванкомицину, линезолиду, тигециклину. Данные о чувствительности к антибактериальным препаратам выделенных представителей рода *Enterococcus* представлены в Таблице 10.

Таблица 10 - Результаты определения чувствительности представителей рода *Enterococcus* к антибактериальным препаратам

Антибактериальный препарат	S (чувствительный)	R (резистентный)
Ампициллин	13(32%)	29(68%)
Амоксициклин	29(68%)	13(32%)
Имипенем	32(75%)	10(25%)
Меропенем	30(72%)	12(28%)
Ципрофлоксацин	19(46%)	23(54%)
Ванкомицин	42(100%)	-
Линезолид, тигециклин	42(100%)	-

В связи с природной антибактериальной резистентностью энтерококков к цефалоспорином и макролидам чувствительность к данным группам препаратов не определялась.

Данные о чувствительность к антибактериальным препаратам выделенных представителей рода *Streptococcus* представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Результаты определения чувствительности представителей рода *Streptococcus* к антибактериальным препаратам

Антибактериальный препарат	S (чувствительный)	R (резистентный)
Ампициллин	2(50%)	2(50%)
Цефазолин	2(50%)	2(%)

В связи с небольшим количеством выделенных представителей рода *Streptococcus* никаких заключений о чувствительности к антибактериальным препаратам не выявлено.

Преобладающими группами выделенных микроорганизмов были *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*. Широко были распространены представители порядка *Enterobacteriales*, у 10 из которых были отмечены выраженные патогенные свойства. Все выделенные бактерии рода *Enterobacteriaceae* обладали потенциальной возможностью участия в повреждении стенки толстой кишки. Штаммы, продуценты БЛРС, резистентные к цефалоспорином 3 поколения, были выделены в 47%. Резистентность *Enterobacter* и *Enterococcus* к фторхинолонам также оказалась широко распространенной и составляла более 60%.

Таким образом, цефалоспорины и фторхинолоны не могут рассматриваться в качестве препаратов для эмпирической терапии при наличии лихорадки или подозрении на кишечную инфекцию.

ГЛАВА 4. Анализ результатов лечения пациентов в группах сравнения

Ближайшие результаты лечения проанализированы нами через 1 и 3 месяца от начала лечения у 80 (100%) пациентов исследуемых групп.

4.1. Оценка ближайших результатов лечения больных

Ближайшие результаты лечения проанализированы нами через 1 и 3 месяца от начала лечения у 80 (100%) пациентов исследуемых групп.

У всех больных при поступлении, до начала консервативной терапии (день включения в исследование), проводили забор крови для общего анализа крови. На 7 и 14 сутки от начала консервативного лечения контролировали показатели лейкоцитов в ОАК, которые представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Динамика показателей лейкоцитов у пациентов групп сравнения на 1, 7 и 14 сутки наблюдения (n=80)

Период исследования	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)	Критерий Стьюдента
До исследования	14,2±0,8	13,9±0,9	t = 0,25; p > 0,05
Седьмые сутки	8,2±0,6	12,0±0,7	t = 4,12; p ≤ 0,05
Четырнадцатые сутки	7,8±0,7	9,8±0,6	t = 2,16; p ≤ 0,05

В обеих группах у пациентов отмечался умеренный лейкоцитоз: в основной 14,2×10⁹/л и 13,9×10⁹/л контрольной группе соответственно, лишь у двух пациентов основной группы и одного пациента в контрольной группе уровень лейкоцитов был более 18,0×10⁹/л.

Отмечено, что у 24 (60%) исследуемых больных в основной группе показатели лейкоцитов нормализовались, в то время как в контрольной групп лишь у 4 (10%) пациентов этот показатель достиг нормы.

К 14 суткам у всех пациентов основной группы показатели лейкоцитов нормализовались, в контрольной группе лишь у 16 (40%) пациентов этот показатель пришел в норму, а у оставшихся 24 (60%) больных сохранялся умеренный лейкоцитоз до $11,0 \times 10^9$ /литре.

Ежедневно у пациентов обеих групп проводили измерение температуры тела. В первый день наблюдения у 80 (100%) температура тела была выше $37,0^\circ\text{C}$ и колебалась от $37,0^\circ\text{C}$ до $38,5^\circ\text{C}$ (Таблица 13).

Таблица 13 – Динамика температурной реакции у пациентов групп сравнения на 1, 5 и 7 сутки наблюдения (n=80)

Период исследования	Основная группа (n=40)		Контрольная группа (n=40)		Критерий Стьюдента
	Наличие лихорадки				
	есть	нет	есть	нет	
В день поступления	40 (100%)	0 (0%)	40 (100%)	0 (0%)	$X^2 = 0;$ $p > 0,05$
Пятые сутки	16 (40%)	24 (60%)	20 (50%)	20 (50%)	$X^2 = 2,02;$ $p > 0,05$
Седьмые сутки	8 (20%)	32 (80%)	16 (40%)	24 (60%)	$X^2 = 9,52;$ $p < 0,05$

Отмечено, что на 5 сутки наблюдения, при получении базовой консервативной терапии и антибактериальных препаратов, показатели температуры тела достигли нормальных величин, ниже $37,0^\circ\text{C}$, у 24 (40%) пациентов основной группы и 20 (50%) больных в контрольной группе.

К 7 суткам от начала лечения у 8 (20%) пациентов в основной группе и у 16 (40%) больных сохранялась температура тела выше $37,0^\circ\text{C}$.

В день включения в исследование (день поступления в стационар), на 3 и 7 сутки, после назначения консервативной терапии, оценивали частоту стула в исследуемых группах.

У пациентов обеих групп частота стула к 3 суткам оставалась до 7-8 раз в сутки, к 7 же суткам у пациентов основной группы уменьшалась до 3 раз в сутки, в то время как у пациентов в контрольной группе была 5-6 раз в сутки. Динамика изменения частоты стула представлено в Таблице 14.

Таблица 14 - Динамика изменения частоты стула на 1, 3 и 7 сутки

Период исследования	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)	Критерий Стьюдента
В день поступления	12,6±0,4	12,4±0,6	t = 0,28; p > 0,05
Третьи сутки	7,2±0,8	7,4±0,7	t = 0,19; p > 0,05
Седьмые сутки	3,1±0,8	5,8±1,1	t = 1,98; p ≤ 0,05

Динамику частоты стула и общую клиническую симптоматику у пациентов обеих групп анализировали в течение период нахождения в стационаре и на амбулаторном этапе после выписки из стационара, до наступления клинической ремиссии заболевания. Данные о частоте стула у пациентов исследуемых групп на 14, 20 и 30 сутки представлены в Таблице 15.

Таблица 15 - Динамика частоты стула на 14, 20 и 30 сутки у пациентов в группах сравнения

Период исследования	Основная группа (n=36)	Контрольная группа (n=33)	Критерий Стьюдента
Четырнадцатые сутки	1,6±0,3	3,2±0,3	t = 3,77; p ≤ 0,05
Двадцатые сутки	1,4±0,2	2,8±0,25	t = 4,37; p ≤ 0,05
Тридцатые сутки	1,2±0,2	1,3±0,2	t = 0,35; p > 0,05

У пациентов основной группы к 14 суткам удалось достичь нормализации опорожнения толстой кишки (частота стула 1-2 раза в сутки), в то время как у пациентов контрольной группы этот показатель нормализовался только к 30 суткам.

Проведенное консервативное лечение с целенаправленным назначением антибактериальных препаратов у пациентов в основной группе позволило раньше добиться клинической ремиссии тяжелой атаки язвенного колита при левостороннем или тотальном поражении толстой кишки.

В результате применения разработанного нами опросника отмечено, что при поступлении в стационар, в первый день наблюдения, сумма баллов отражающих социальный и клинический аспект здоровья у пациентов исследуемых групп была примерно одинаковой и составила от 72 до 95 баллов (Таблица 16).

Таблица 16 - Показатели социального и клинического аспекта качества жизни пациентов (в баллах) в первый день наблюдения в группах сравнения (n=80)

Время наблюдения	Показатель качества жизни	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)	Критерий Стьюдента
При поступлении в стационар	Социальный аспект	49,95±2,5	50,1±2,44	t = 0,04; p > 0,05
	Клинический аспект	18,25±2,41	17,68±2,34	t = 0,17; p > 0,05

По одному пациенту из каждой группы выбыли из исследования в связи с летальным исходом в первый месяц наблюдения. Дальнейшие результаты оценивались у 39 человек в основной и в контрольной группе.

Через 1 месяц после лечения при примерно одинаковых показателях клинического здоровья, у пациентов основной группы отмечено значительное улучшение показателей в социальном аспекте здоровья, за счет нормализации

общего самочувствия, снижения частоты стула и быстрого стихания симптомов обострения заболевания.

Показатели качества жизни через 1 и 3 месяца представлены в Таблице 17.

Таблица 17 - Показатели социального и клинического аспекта качества жизни пациентов (в баллах) через 1 и 3 месяца в группах сравнения (n=78)

Время наблюдения	Показатель качества жизни	Основная группа (n=39)	Контрольная группа (n=39)	Критерий Стьюдента
Через 1 месяц после лечения	Социальный аспект	20,75±1,85	27,8±2,6	t = 2,2; p ≤ 0,05
	Клинический аспект	6,48±0,74	7,48±1,7	t = 0,54; p > 0,05
Через 3 месяца после лечения	Социальный аспект	24,38±3,7	25,7±3,6	t = 0,256; p > 0,05
	Клинический аспект	7,48±1,7	9,52±3,6	t = 0,51; p > 0,05

Через 3 месяца эти показатели выравниваются, так как у всех пациентов достигнута клиническая ремиссия заболевания.

4.2. Результаты микробиологического исследования биоптатов стенки толстой кишки у пациентов основной группы после лечения

После проведения полного курса целенаправленной антибактериальной терапии, через 1 месяц после начала лечения, у 36 пациентов основной группы вновь исследовались биоптаты стенки толстой кишки на микрофлору. У 4 пациентов, которые были прооперированы, повторное микробиологическое исследование не проводилось. Результаты микробиологического исследования после проведения целенаправленной антибактериальной терапии представлены в Таблице 18.

Таблица 18 - Выделенные микроорганизмы из биоптатов стенки толстой кишки в основной группе (n=36) после проведения целенаправленной антибактериальной терапии

Выделенные микроорганизмы	Количество больных с выявленным видом микроорганизмов, абс.(%)	Логарифм (lg) содержания бактерий, М±m
<i>Enterococcus faecalis</i>	5 (14%)	3,0±0,0
<i>Enterococcus faecium</i>	8 (23%)	2,9±0,1
<i>E.coli</i>	28 (80%)	2,9±0,1
<i>Citrobacter braakii</i>	1 (3%)	3,0
<i>Enterococcus avium</i>	1 (3%)	2,0
<i>Enterobacter gallinarum</i>	1 (3%)	3,0

При вычислении процентов размер выборки n=36 из-за выбывших больных.

При проведении сравнительного анализа выделенной микрофлоры до и после целенаправленного лечения антибактериальными препаратами отмечено значительно снижение количества *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*, *E.coli*, *E. Gallinarum*, выделенных в титрах от 10^2 до 10^3 . При этом только в одном случае был выделен *Citrobacter braakii*, обладающий патогенными свойствами в незначительном титре 10^3 . В отдаленном периоде наблюдения именно у этого пациента не отмечено стойкой ремиссии заболевания.

По 14 видам условно патогенных микроорганизмов (*Citrobacter fleundi*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus casseliflavus*, *E.coli* мукоидная, *Morganella morganii*, *Hafnia alvei*, *Enterobacter asburiae*, *Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus lutetiensis*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter kobei*, *Proteus mirabilis*, *Aeromonas caviae*) была достигнута полная эрадикация.

Данные представлены в Таблице 19.

Таблица 19 - Соотношение выделенных микроорганизмов до и после проведения целенаправленной антибактериальной терапии

Выделенные микроорганизмы	До лечения		После лечения	
	Количество больных, абс (%)	Логарифм (lg) содержания бактерий, $M \pm m$	Количество больных, абс (%)	Логарифм (lg) содержания бактерий, $M \pm m$
<i>Enterococcus faecalis</i>	18 (45%)	4,7±0,2	5 (14%)	3,0±0,0
<i>Enterococcus faecium</i>	18 (45%)	4,9±0,2	8 (23%)	2,9±0,1
<i>E.coli</i>	36 (90%)	4,7±0,2	28 (80%)	2,9±0,1
<i>Citrobacter fleundi</i>	4 (10%)	6,0±0,0	0 (0%)	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17 (43%)	4,1±0,2	0 (0%)	—
<i>Citrobacter braakii</i>	3 (8%)	5,0±0,0	1 (3%)	3,0
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	2 (5%)	3,0±0,0	0 (0%)	—
<i>E.coli</i> мукоидная	1 (3%)	3,0	0 (0%)	—
<i>Morganella morganii</i>	3 (8%)	4,7±0,7	0 (0%)	—
<i>Hafnia alvei</i>	2 (5%)	5,0±0,0	0 (0%)	—
<i>Enterobacter asburiae</i>	3 (8%)	4,3±0,3	0 (0%)	—
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	2 (5%)	4,5±0,5	0 (0%)	—
<i>Streptococcus lutetiensis</i>	2 (5%)	5,5±0,5	0 (0%)	—
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (3%)	5,0	0 (0%)	—
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (3%)	6,0	0 (0%)	—
<i>Enterobacter kobei</i>	1 (3%)	4,0	0 (0%)	—
<i>Enterococcus avium</i>	1 (3%)	4,0	1 (3%)	2,0
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (5%)	4,5±0,5	0 (0%)	—
<i>Aeromonas caviae</i>	2 (5%)	4,5±0,5	0 (0%)	—
<i>Enterobacter gallinarum</i>	1 (3%)	3,0	1 (3%)	3,0

Микроорганизмы были выделены в ассоциациях от 1 до 3 видов (Рисунок 16). Наиболее часто встречалась комбинация из 2 видов.

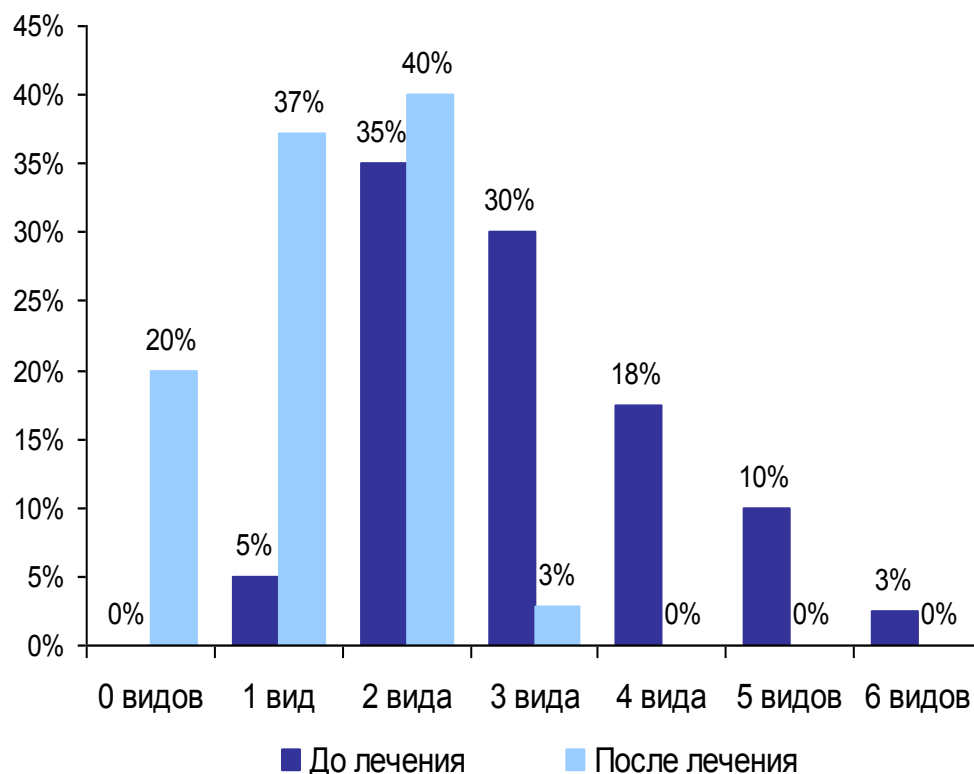


Рисунок 16. Эрадикация выделенных микроорганизмов после целенаправленной антибактериальной терапии.

4.3. Анализ результатов оперативного лечения больных

Во время проведения консервативного лечения в обеих группах были пациенты, у которых отмечено отсутствие положительной динамики на проводимое лечение. Это было расценено, как неэффективность консервативной терапии и было принято решение о выполнении оперативного вмешательства.

Всего было прооперировано 11 (13,75%) пациентов из групп сравнения: колэктомия выполнена 4 (5%) пациентам, колопроктэктомия – 4 (5%), колэктомия с низкой передней резекцией – 2 (2,5%) и колэктомия с брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки 1 (1,25%) больному. Данные о распределении больных в зависимости от вида выполненного оперативного вмешательства представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Виды выполненных оперативных вмешательств

Группа исследования	Основная группа	Контрольная группа
Колэктомия	2(5%)	4(10%)
Колопроктоэктомия	1(2,5%)	1(2,5%)
Колопроктоэктомия с низкой передней резекцией	1(2,5%)	1(2,5%)
Колопроктоэктомия с брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки	0	1(2,5%)
Итого	4(10%)	7(17,5%)

Пациенты в контрольной группе оперированы на 7,5% чаще, чем в группе сравнения.

Послеоперационный период у 1(25%) пациента основной группы осложнился полной эвентрацией, спаечной тонкокишечной непроходимостью, разлитым серозно-фибринозным перитонитом, сепсисом, острой сердечно – сосудистой и дыхательной недостаточностью. В группе контроля у 6(85,7%) пациентов отмечены осложнения в послеоперационном периоде в виде эвентрации, нагноении послеоперационной раны, ранней спаечной тонкокишечной непроходимости, несостоятельности культи толстой кишки, разлитого перитонита, абсцесса селезенки.

В обеих группах было по 1 летальному исходу.

В основной группе пациент умер на 24-е сутки после выполнения колопроктэктомии из-за развившихся осложнений (полной эвентрации, спаечной тонкокишечной непроходимости, разлитого серозно-фибринозного перитонита, сепсиса, острой сердечно – сосудистой и дыхательной недостаточности).

В контрольной группе один пациент умер на 37 сутки после выполнения колопроктэктомии из-за развившихся осложнений (полной эвентрации, несостоятельности культи прямой кишки, спаечной тонкокишечной

непроходимости, разлитого гнойно-фибринозного перитонита, тяжелого сепсиса, острой сердечно - сосудистой, дыхательной, печеночно-почечной недостаточности).

4.4. Оценка отдаленных результатов лечения пациентов

В отдаленный период наблюдения у пациентов обеих групп определяли частоту и время наступления рецидива заболевания.

У 4 пациентов основной группы и 7 пациентов контрольной группы время наступления ремиссии заболевания не определяли, потому что больные были прооперированы в связи с неэффективностью консервативной терапии. В основной группе в 4 раза реже наблюдался рецидив заболевания в течение 6 месяцев, в то время как в контрольной группе он возник у 4 пациентов. Данные о частоте рецидивов заболевания в отдаленные сроки наблюдения представлены в Таблице 21.

Таблица 21 - Частота рецидива заболевания у пациентов групп сравнения в отдаленные сроки наблюдения

Период исследования	Основная группа (n=36)		Контрольная группа (n=33)	
	Количество пациентов с рецидивами	Количество пациентов с ремиссией	Количество пациентов с рецидивами	Количество пациентов с ремиссией
Через 6 месяцев	1	35	4	29
Через 12 месяцев	2	34	6	27

Через 1 год наблюдения соотношение несколько изменилось, но у пациентов контрольной группы рецидив заболевания возникал в 3 раза чаще, по сравнению с основной группой больных.

При анкетировании пациентов групп сравнения по разработанному нами опроснику в отдаленный период было отмечено, что при полной отмене гормональных препаратов показатели качества жизни были одинаковыми.

Максимальные различия наблюдаются через 6 месяцев наблюдения. Показатели социального и клинического аспекта качества жизни пациентов через 6 месяцев представлены в Таблице 22.

Таблица 22 - Показатели социального и клинического аспекта качества жизни пациентов (в баллах) через 6 месяцев в группах сравнения (n=78)

Время наблюдения	Показатель качества жизни	Основная группа (n=39)	Контрольная группа (n=39)	Критерий Стьюдента
Через 6 месяцев после лечения	Социальный аспект	24,5±2,1	32,5±2,9	t = 2,23; p ≤ 0,05
	Клинический аспект	8,43±2,28	11,38±3,9	t = 0,653; p > 0,05

Через 6 месяцев улучшение социальных и клинических показателей у пациентов в основной группе мы расценили как наступление более продолжительной и стойкой ремиссии заболевания за счет проводимой целенаправленной антибактериальной терапии. В контрольной группе за счет обострения заболевания, рецидивов заболевания, эти показатели были снижены (Рисунок 17).

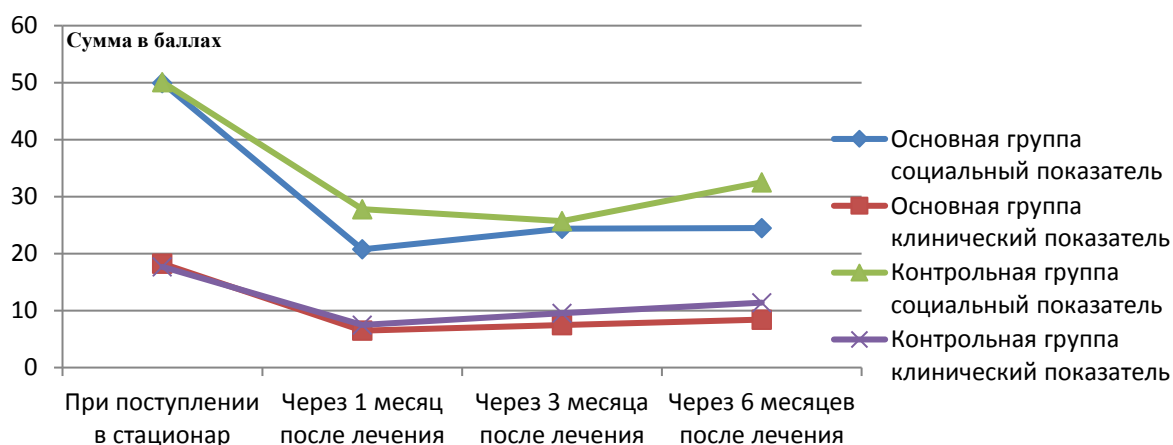


Рисунок 17. Сравнительная диаграмма оценки качества жизни пациентов групп сравнения в день поступления, через 1, 3 и 6 месяцев наблюдения.

Клиническое наблюдение №1.

Пациент М., 43 лет (05.03.1973 года рождения), и/б № 2915/126. Поступил в отделение колопроктологии Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ 26.01.2017. Клинический диагноз: Язвенный колит, рецидивирующее течение, тотальное поражение, тяжелая форма. Пациент считает себя больным в течение 2 лет, когда после появления жалоб, был обследован в поликлинике по месту жительства. При выполнении ФКС в 2015 году, был поставлен диагноз «Язвенный колит». Проводилось консервативное лечение включающее, терапию месалазином, фолиевой кислотой, метронидазолом с положительным эффектом. Ухудшение состояния с ноября 2016 года, когда отметил частый жидкий стул до 10 раз в сутки с примесью крови. Пациент продолжала амбулаторное лечение. С января 2017 частота стула увеличилась до 14 раз в сутки с примесью крови и слизи. Температура тела повышалась до 37,8°C, появилась боль в животе, его вздутие. В связи с чем пациент обратился в поликлинику по м/жительства, где ему было рекомендована госпитализация в отделение колопроктологии.

На момент поступления общее состояние пациента тяжелое. Предъявляет жалобы на частый жидкий стул до 12-14 раз в сутки с примесью крови, слизи, вздутие живота, вздутие, общую слабость, повышение температуры тела до 37,8°C. При анкетировании: сумма баллов 80 баллов.

При осмотре кожный покров бледный, язык суховат, чистый. Частота дыхательных движений 20 в минуту. АД 115 и 75 мм рт. ст., пульс 80 в минуту. Живот симметричный, в акте дыхания участвует, мягкий, болезненный в левых отделах живота. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Стул частый, жидкий с примесью крови, слизи. Диурез снижен.

Лабораторные показатели при поступлении – ОАК: гемоглобин 129 г/л, эритроциты $4,3 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $12,7 \cdot 10^9$ /л. Биохимический анализ крови: общий белок 69,9 г/л, билирубин 7,7 мкмоль/л, глюкоза крови 3,9 ммоль/л, мочевины 4,0 ммоль/л, креатинин 70,5 мкмоль/л. Отклонений в других лабораторных показателях не выявлено.

Пациенту было назначено консервативное лечение, включающее в/в введение преднизолона 90 мг в сутки, метрогила, инфузионную, гемостатическую терапию, препараты направленные на коррекцию водно-электролитного баланса.

В день поступления пациенту выполнена тотальная колоноскопия с осмотром терминального отдела толстой кишки. Заключение: ЯК. левостороннее поражение, умеренной степени активности воспаления.

Во время проведения процедуры был выполнен забор биоптатов стенки толстой кишки для микробиологического исследования по разработанному нами способу. При проведении микробиологического исследования были выделены: *Escherichia coli* в титре 10^5 , *Klebsiella pneumoniae* в титре 10^5 , *Enterococcus faecalis* в титре 10^5 . Все выделенные микроорганизмы были чувствительными к амоксициллин/клавулонату и меропенему и были резистентными к ампициллину, цефтриаксону. Согласно полученным данным назначена целенаправленная антибактериальная терапия амоксициллин/клавулонатом.

На фоне проводимого консервативного лечения состояние пациента улучшилось: к 7 суткам нормализовалась температура тела до $36,7 - 37,0^{\circ}\text{C}$, снизилась частота стула до 6-7 раз в сутки с незначительной примесью крови, боль в животе отсутствовала. В ОАК отмечено снижение лейкоцитов до $8,8 \cdot 10^9$ /л. К 14 суткам частота стула стала 1-2 раза в сутки без примеси крови, слизи.

Лабораторные показатели при выписке – ОАК: гемоглобин 134 г/л, эритроциты $4,5 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $8,0 \cdot 10^9$ /л. Биохимический анализ крови: общий белок 7,2 г/л, билирубин 9,0 мкмоль/л, глюкоза крови 5,0 ммоль/л, мочевины 5,7 ммоль/л, креатинин 81,4 мкмоль/л.

На 15 сутки пациент выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Далее пациент находился на амбулаторном лечении и динамически наблюдался (вопросы в программе самоконтроля заполнялись в приложении и были проанализированы врачом).

При самотестировании через 1 месяц: сумма баллов 56 баллов.

При самотестировании через 3 месяц: сумма баллов 44 баллов.

При самотестировании через 6 месяцев: сумма баллов 36 баллов.

Клиническое наблюдение №2

Пациентка Е., 53 лет (18.04.1963 года рождения), и/б № 29783/1639. Поступила в отделение колопроктологии Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ 14.11.2016. Клинический диагноз: Язвенный колит, непрерывно-рецидивирующее течение, тотальное поражение, тяжелая форма. Псевдополипоз толстой кишки. Пациентка считает себя больной в течение 2 лет, когда после появления жалоб, обследования в поликлинике по месту жительства была выполнена ФКС в 2014 году, был поставлен диагноз «Язвенный колит». Проводилось консервативное лечение включающее, терапию месалазином, фолиевой кислотой, метронидазолом с незначительным положительным эффектом. Ухудшение состояния с августа 2016 года, когда отметила частый жидкий стул до 6-8 раз в сутки с примесью крови. Пациентка продолжала амбулаторное лечение, от госпитализации в отделение колопроктологии пациентка отказывалась. С 25.10.2016 года была назначена гормональная терапия в дозе 60 мг в сутки, с постепенной отменой препарата 5 мг в неделю. При снижении дозы ГКС до 45 мг/сутки у пациентки увеличилась частота стула до 14 раз в сутки с примесью крови и слизи. Температура тела повышалась до 37,8°C, появилась боль в животе, его вздутие. В связи, с чем пациентка обратилась к колопроктологу, и ей была рекомендована госпитализация в отделение колопроктологии.

На момент поступления общее состояние пациентки тяжелое. Предъявляет жалобы на частый жидкий стул до 12-14 раз в сутки с примесью крови, боль в животе, вздутие, выраженную общую слабость, сухость во рту, повышение температуры тела до 38°C. При анкетировании: сумма баллов 86.

При осмотре кожный покров бледный, язык суховат, чистый. Частота дыхательных движений 21 в минуту. АД 110 и 70 мм рт. ст., пульс 84 в минуту. Живот симметричный, в акте дыхания участвует, мягкий, болезненный по ходу ободочной кишки. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Стул частый, жидкий с примесью крови. Диурез снижен.

Лабораторные показатели при поступлении – ОАК: гемоглобин 99 г/л, эритроциты $4,23 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $4,23 \cdot 10^9$ /л. Биохимический анализ крови:

общий белок 68,8 г/л, билирубин 9,2 мкмоль/л, глюкоза крови 4,55 ммоль/л, мочевины 4,4 ммоль/л, креатинин 62,5 мкмоль/л. Отклонений в других лабораторных показателях не выявлено.

Пациентке было назначено консервативное лечение, включающее в/в введение преднизолона 90 мг в сутки, метрогила, инфузионную, гемостатическую терапию, препараты направленные на коррекцию водно-электролитного баланса.

В день поступления пациентке выполнена тотальная колоноскопия с осмотром терминального отдела толстой кишки. Заключение: ЯК. Эрозивно-геморрагический колит. Тотальное поражение, максимальной степени активности воспаления. Псевдополипоз.

Во время проведения процедуры был выполнен забор биоптатов стенки толстой кишки для микробиологического исследования по разработанному нами способу. При проведении микробиологического исследования были выделены: *Escherichia coli* в титре 10^5 , *Klebsiella pneumoniae* в титре 10^4 , *Aeromonas caviae* в титре 10^5 . Все выделенные микроорганизмы были чувствительными к иминему и меропенему и были резистентными к ампициллину, цефтриаксону, гентамицину.

Согласно полученным данным назначена целенаправленная антибактериальная терапия меропенемом.

На фоне проводимого консервативного лечения состояние пациентки не улучшалось: частота стула 12 раз в сутки с примесью крови, боль в животе сохранялась, температура тела колебалась от 37,5°C до 38°C. Сложившаяся ситуация была расценена, как неэффективность консервативной терапии, в связи с чем были выставлены показания к операции.

16.11.2016 года выполнена операция - Колопроктэктомия, илеостомия по Бруку, дренирование брюшной полости. Послеоперационный период протекал без осложнений. Швы сняты на 12 сутки. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением.

Лабораторные показатели при выписке – ОАК: гемоглобин 89 г/л, эритроциты $3,78 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $5,29 \cdot 10^9$ /л. Биохимический анализ крови: общий белок 56,3 г/л, билирубин 4,1 мкмоль/л, АЛАТ 15,2 Е/л, АСАТ 19,9 Е/л,

глюкоза крови 5,3 ммоль/л, креатинин 56,2 мкмоль/л. Отклонений в других лабораторных показателях не было выявлено.

Больная выписана домой на 12 суток. При самотестировании через 1 месяц: сумма баллов 64 баллов. При самотестировании через 3 месяц: сумма баллов 40 баллов. При самотестировании через 6 месяцев: сумма баллов 32 балла.

Клиническое наблюдение №3.

Пациентка К., 36 лет (15.07.1980), и/б № 19892/1016 поступила в отделение колопроктологии Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ 23.06.2017 года. Клинический диагноз: Язвенный колит, тотальное поражение, тяжелая форма, хроническое рецидивирующее течение. Пациентка считает себя больной в течение 6 лет, когда после обследования (выполнена ФКС) в поликлинике по месту жительства был поставлен диагноз ЯК. Проводилось консервативное лечение, включающее терапию месалазином, метронидазолом, фолиевой кислотой, с положительным эффектом. Ухудшение состояния отмечает с марта 2017 года, когда стул стал частым, жидким с примесью крови до 6-8 раз в сутки. Была госпитализирована в хирургическое лечение, где проводилось консервативное лечение. Рассматривался вопрос о хирургическом лечении, от которого пациентка воздержалась. При выписке из стационара пациентка продолжала амбулаторное лечение.

В отделение колопроктологии была госпитализирована 23.06.2017 года. На момент поступления общее состояние пациентки было тяжелым. Она предъявляла жалобы на частый жидкий стул до 15 раз в сутки с примесью крови, боль в животе, вздутие, выраженную общую слабость, сухость во рту, повышение температуры тела до 38°C. При анкетировании: сумма баллов 82.

При осмотре кожный покров бледный, язык суховат, чистый. Частота дыхательных движений 20 в минуту. АД 110/70 мм рт. ст., пульс 84 в минуту. Живот симметричный, в акте дыхания участвует, мягкий, болезненный по ходу ободочной кишки. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Стул частый, жидкий с примесью крови. Диурез снижен.

Лабораторные показатели при поступлении – ОАК: гемоглобин 112 г/л, эритроциты $3,7 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $16,9 \cdot 10^9$ /л. Биохимический анализ крови: общий белок 65,0 г/л, билирубин 4,0 мкмоль/л, АЛАТ 7,2 Е/л, АСАТ 12,6 Е/л, глюкоза крови 4,5 ммоль/л, мочевины 1,6 ммоль/л, креатинин 64,85 мкмоль/л. Отклонений в других лабораторных показателях не выявлено.

Лабораторные показатели на 7 сутки после операции (отмечено повышение температуры до 38°C) – ОАК: гемоглобин 85 г/л, эритроциты $2,93 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $23,1 \cdot 10^9$ /л. Биохимический анализ крови: общий белок 55,3 г/л, билирубин 2,9 мкмоль/л, АЛАТ 7,2 Е/л, АСАТ 12,6 Е/л, глюкоза крови 5,3 ммоль/л, мочевины 0,9 ммоль/л, креатинин 45,5 мкмоль/л. Отклонений в других лабораторных показателях не выявлено.

Лабораторные показатели при выписке – ОАК: гемоглобин 106 г/л, эритроциты $5,34 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $9,31 \cdot 10^9$ /л. Биохимический анализ крови: общий белок 70,3 г/л, билирубин 4,1 мкмоль/л, глюкоза крови 5,82 ммоль/л, креатинин 60,4 мкмоль/л, СРБ 5,7 мкмоль/л. Отклонений в других лабораторных показателях не выявлено.

Пациентке было назначено консервативное лечение, включающее в/в введение преднизолона в дозе 120 мг в сутки, метрогила, инфузионную, гемостатическую терапию, препараты направленные на коррекцию водно-электролитного баланса.

Были назначены и выполнены ректоскопия и рентгенологическое исследование толстой кишки. Тотальная колоноскопия с осмотром терминального отдела толстой кишки в мае 2017 года по данным которого «ЯК. Тотальное поражение, тяжелое поражение, максимальной степени активности воспаления».

Целенаправленная антибактериальная терапия не проводилась.

На фоне проводимого консервативного лечения состояние пациентки не улучшалось: частота стула до 15 раз в сутки с примесью крови, боль в животе сохранялась, температура тела колебалась от 37,5°C до 38°C. Сложившаяся ситуация была расценена, как неэффективность консервативной терапии, в связи с чем были выставлены показания к операции.

28.06.2018 года выполнена операция - колэктомия, одностовольная илеостомия, дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде на 7 сутки появилась лихорадка до 37,8°C. Выполнялось УЗИ брюшной полости, КТ брюшной полости. Выявлены признаки абсцесса селезенки. Раневое отделяемое было отправлено на микробиологическое исследование. Консультирована клиническим фармакологом. Проводилась антибактериальная терапия препаратами лефлобакт, тиенам, ротомакс. На 22 сутки после операции температура тела нормализовалась. Швы сняты на 15 сутки. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением.

При самотестировании через 1 месяц: сумма баллов 68 баллов.

При самотестировании через 3 месяц: сумма баллов 59 баллов.

При самотестировании через 6 месяцев: сумма баллов 43 балла.

С нашей точки зрения, при назначении целенаправленной антибактериальной терапии удастся добиться быстрого стихания симптомов обострения и длительной ремиссии заболевания. При неэффективности консервативной терапии, несмотря на то, что пациентка была прооперирована, нам удалось избежать осложнений в пери – и послеоперационном периоде.

4.5. Анализ результатов лечения пациентов в группах сравнения с позиций доказательной медицины

Ближайшие результаты лечения (через 1 и 3 месяца от начала лечения) проанализированы нами у 80 (100%) пациентов исследуемых групп. Были прооперированы 11 (13,75%) пациентов, из них 4 (5%) человека в основной и 7 больных (8,75%) в контрольной группе.

Благоприятный клинический исход в ближайший период наблюдения зарегистрирован у 36 (90%) пациентов основной группы и у 33 (82,5%) пациентов контрольной группы. Неблагоприятный исход отмечен у 4 пациентов основной группы (10,0%) и у 7 пациентов (17,5%) в контрольной группе.

Выполнение оперативного лечения расценивали как - неблагоприятный исход (Таблица 23).

Таблица 23 - Таблица сопряженности исходов лечения пациентов в группах сравнения в ближайший период наблюдения (n=80)

Группа исследования	Исследуемый эффект (исход)		
	Есть	Нет	Всего
Основная группа	36 (90%)	4 (10%)	40 (100%)
Контрольная группа	33 (82,5%)	7 (17,5%)	40 (100%)

В основной группе, из 4 (100%) оперированных больных, послеоперационный период у 1 (25%) пациента осложнился эвентрацией, у других пациентов послеоперационный период протекал без осложнений. В контрольной группе, из 7 (100%) прооперированных больных, с осложнениями послеоперационный период протекал у 6 (85,7%) пациентов. Встречали следующие осложнения: эвентрация и нагноение послеоперационной раны у 1 (14,3%) пациента, ранняя спаечная тонкокишечная непроходимость у 1 (14,3%), несостоятельность культи толстой кишки и разлитой перитонит у 1 (14,3%), у 1 (14,3%) человека диагностирован абсцесс селезенки, разрешившийся после консервативного лечения, у 2 (28,6%) больных послеоперационный период осложнился нагноением послеоперационной раны. Данные о встретившихся осложнениях представлены в Таблице 24.

Таблица 24 - Таблица сопряженности исходов осложнений в ближайший период наблюдения на основании количества послеоперационных осложнений (n=11)

Группа исследования	Исследуемый эффект (исход)		
	Есть	Нет	Всего
Основная группа	1 (25%)	3 (75%)	4 (100%)
Контрольная группа	6 (85,8%)	1 (14,2%)	7 (100%)

На основании течения послеоперационного периода у больных в основной и контрольной группе рассчитаны параметры, характеризующие эффективность применения разработанного способа, в ближайшем периоде наблюдения. Повышение относительной пользы (ПОП) отмечено на 70,8%, повышение абсолютной пользы (ПАП) на 60,8%.

Результат лечения больных, которые не были прооперированы, и у них отмечали стойкую ремиссию заболевания в течение 12 месяцев от начала наблюдения, считали благоприятным (Таблица 25). В основной группе таких пациентов было 34 (85%), в контрольной группе 27 (67,5%).

Таблица 25 - Таблица сопряженности благоприятных исходов в отдаленный период наблюдения (n=80)

Группа исследования	Изучаемый эффект (исход)		
	Есть	Нет	Всего
Основная группа	34 (85%)	6 (15%)	40 (100%)
Контрольная группа	27 (67,5%)	13 (32,5%)	40 (100%)

Рассчитаны параметры, характеризующие эффективность применения разработанного способа, в отдаленном периоде наблюдения. Повышение относительной пользы (ПОП) отмечено на 25,9%, повышение абсолютной пользы (ПАП) на 17,5%.

ГЛАВА 5. Обсуждение

Язвенный колит – тяжелое хирургическое заболевание, которое требует комплексного мультидисциплинарного, персонифицированного подхода в диагностике и лечении пациентов с участием колопроктологов, хирургов и гастроэнтерологов, а также эндоскопистов, рентгенологов и врачей лабораторной диагностики [40, 63, 165]. Трудности в лечении пациентов с левосторонним или тотальным поражением с тяжелой формой заболевания обусловлены необходимостью длительного консервативного лечения и применения гормональных препаратов [55, 102]. Побочное действие ГКС приводит к обострению хронических заболеваний, оппортунистическим инфекциям, тромбэмболическим осложнениям, ухудшает результаты оперативного пособия [146, 229]. При проведении хирургического лечения (колэктомии, колопроктэктомии) показатели летальности достигают 50% даже в специализированных отделениях, высок уровень осложнений, которые способны привести к формированию постоянной илеостомы, повысить риск бесплодия и импотенции, что способствует снижению качества жизни [40, 139, 186]. Уменьшает частоту осложнений наложение хоботковой илеостомы [67]. Учитывая тот факт, что заболеванию подвергаются в основном лица молодого и трудоспособного возраста, это является чрезвычайно важной социальной, экономической и психологической проблемой, значительно снижающей качество жизни пациентов.

В этом разделе мы выносим на обсуждение несколько, на наш взгляд, ключевых вопросов, которые помогут обобщить результаты данного исследования.

Необходимо ли исследовать состав и чувствительность микрофлоры биоптатов стенки толстой кишки у пациентов с тяжелой формой язвенного колита для проведения целенаправленной антибактериальной терапии?

При анализе современной научной литературы нами не найдено данных о микробиологическом исследовании биоптатов стенки толстой кишки у пациентов

с тяжелой формой язвенного колита. Много работ посвящено изучению мазков с язвенных поверхностей, микробного состава кишечного содержимого, просветной и пристеночной микробиоты, фибриновых пленок на предмет видового разнообразия, чувствительности к антибактериальным препаратам бактериологическими методами и путем метагеномного анализа [22, 34, 101, 172, 176].

По нашим данным, у пациентов с тяжелой формой язвенного колита имеются существенные различия в качественном и количественном составе просветной микрофлоры и микробиоте биоптатов стенки толстой кишки, что согласуется с литературными данными [22, 140, 145]. И является, на наш взгляд, ключевым моментом в выборе антибактериального препарата для целенаправленной терапии у пациентов с тяжелой формой язвенного колита при левостороннем и тотальном поражении.

У всех энтеробактерий, имеющих клиническое значение в развитии патологии ЖКТ, есть механизмы адгезии к клеткам эпителия кишечника (описаны маннозачувствительные микроворсинки, жгутики, поверхностные адгезины, которые обеспечивают высокую колонизационную способность), что в сочетании с другими факторами патогенности может значительно повышать их агрессивное поведение, за счет выделения экзотоксинов или токсиноподобных веществ. Эти свойства необходимы условно-патогенным представителям рода *Enterobacteriaceae* для конкурентной борьбы с нормальной микрофлорой ЖКТ.

Штаммы *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* выделяют энтеротоксины, способствующие потере клетками ионов и воды. Комплекс экзоферментов, активно разрушающий РНК, ДНК, гиалуроновую и нейраминую кислоты, оказывает прямое цитотоксическое действие на энтероциты. Более 50% штаммов бактерий рода *Morganella* выделяют альфа-гемолизины, с которыми связана цитотоксическая активность. Основными факторами патогенности бактерий рода *Proteus* являются жгутики, фимбрии, эндотоксин, гемагглютинин, гемолизины, а также целый комплекс различных протеаз, которые активно участвуют в поражении клеток и колонизации новых участков слизистой оболочки ЖКТ.

Инфекционные проявления на слизистой оболочке ЖКТ, вызванные энтеробактериями, могут носить острый и стертый характер (повреждения, обуславливающие повышенную проницаемость слизистой оболочки), приводящие к формированию «порочных кругов» воспаления и дисбиотическим нарушениям.

Не существует однозначных критериев в назначении антибактериальной терапии для лечения больных с левосторонним или тотальным поражением при тяжелой форме ЯК. Согласно национальным Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита назначение антибактериальных препаратов показано пациентам с левосторонним или тотальным поражением с тяжелой атакой заболевания лишь при наличии лихорадки или подозрении на кишечную инфекцию, но носят эмпирический характер [39]. По данным некоторых авторов, назначение антибактериальной терапии необходимо, поскольку у пациентов с язвенным колитом нарушается барьерная функция слизистой оболочки толстой кишки [6]. Другие авторы считают это нецелесообразным, поскольку язвенный колит является аутоиммунным заболеванием, а роль кишечной микрофлоры в этиологии ВЗК не доказана [102].

Данные о целенаправленном назначении антибактериальных препаратов с учетом чувствительности и резистентности микроорганизмов, выделенных из биоптатов стенки толстой кишки, отсутствуют. Обширные язвенные дефекты слизистой оболочки толстой кишки не только отражают тяжесть проявлений язвенного колита, но и свидетельствуют о существенном повреждении стенки толстой кишки при тяжелой атаке ЯК [99, 200]. Это способствует попаданию токсинов, в первую очередь, бактериальных, в сосудистое русло.

Мы считаем, что целенаправленная антибактериальная терапия в комплексном лечении тяжелой атаки ЯК при левостороннем или тотальном поражении толстой кишки, направленная на эрадикацию, имеющей клиническое значение условно патогенной микрофлоры, способствует более быстрому

наступлению ремиссии заболевания. Данный вид лабораторной диагностики оправдан, потому что во время биопсийного материала у пациентов с тяжелой формой язвенного колита для гистологической верификации диагноза, целесообразно брать материал и для микробиологического исследования, данные которого необходимы для целенаправленного назначения антибактериальных препаратов.

Учитывая недостаточность имеющихся научных данных, с целью улучшения диагностики и лечения больных тяжелой формой ЯК нами было проведено настоящее исследование, включившее 80 пациентов, находящихся на стационарном лечении в колопроктологическом, хирургическом и гастроэнтерологическом отделениях Клиниках СамГМУ. В исследование были включены 80 (100%) пациентов с тяжелой формой ЯК или с тяжелой атакой заболевания, подтвержденного эндоскопическими и гистологическими методами исследования, из них мужчин было 49 (61,25%), женщин - 31 (38,25%). С левосторонним поражением толстой кишки 41 пациент (51,25%), с тотальным поражением 39 пациент (48,75%) участвовали в нашем исследовании. Средний возраст пациентов колебался от 19 и 65 лет и составил в основной группе $37,8 \pm 2,0$, а в контрольной $38,6 \pm 2,1$, что согласуется с данными отечественных и зарубежных авторов [100, 226]. Соотношение пациентов по полу также соответствовало литературным данным [12, 201].

Среди пациентов сопутствующая патология была выявлена у 44 (55%) исследуемых. Основными сопровождающими заболеваниями были заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как язвенная болезнь желудка и ДПК в стадии ремиссии ($n=3$), катаральный дуоденит ($n=5$), эрозивный бульбит ($n=4$), хронический катаральный гастрит ($n=15$). Сопутствующая патология, по нашему мнению, была связана с приемом ГКС и не могла оказывать существенного влияния на течение основного заболевания, консервативное, оперативное лечение или послеоперационный период у пациентов с ЯК.

Длительность анамнеза заболевания до 1 года констатировали у 22,5% от общего числа больных (n=18), от 1 года до 5 лет у 50% (n=40) и более 5 лет в 27,5% наблюдений (n=22).

Острое течение или первая атака заболевания была диагностирована в 41,25% от общего числа больных (n=23), а хроническое рецидивирующее течение – в 58,75% (n=57).

Группы пациентов были сопоставимы по клиническим, эндоскопическим и лабораторным признакам, которые включали: пол, возраст на момент дебюта или на момент тяжелой атаки ЯК, длительность анамнеза, уровень поражения кишки, характер течения основного заболевания и наличие сопутствующей патологии. Статистически значимых различий в исследуемых группах по заданным параметрам не выявлено.

Всем больным было проведено комплексное обследование, включавшее обязательное проведение эндоскопического обследования (колоноскопии или ректоскопии) для определения активности заболевания, а при необходимости - рентгенологического исследования.

Пациенты были разделены на 2 группы исследования: основную и контрольную. Пациенты контрольной группы получали стандартную консервативную терапию, включающую назначение ГКС и антибактериальные препараты, согласно «Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита» [39, 40].

В основной группе проводили целенаправленное назначение антибактериальных препаратов, которое определяли на основании данных микробиологического исследования биоптатов стенки толстой кишки по разработанному нами способу (патент РФ на изобретение «Способ сбора биопсийного материала стенки толстой кишки для микробиологического исследования у пациентов с язвенным колитом» № 2668790 от 02.10.2018г.). По нашему мнению, это позволило проводить целенаправленную антибактериальную терапию у пациентов с язвенным колитом для достижения более быстрой и

стойкой ремиссии заболевания, снижение частоты и количества послеоперационных осложнений у этой категории пациентов. Нормализация частоты стула у пациентов основной группы отмечена к 14 суткам, в контрольной группе эти показатели достигли нормы к 30 суткам. На 7 сутки от начала наблюдения у 32 пациентов (80%) температура тела была ниже 37,0°C, у пациентов группы сравнения лишь у 24 больных (60%).

Чтобы исключить влияние неблагоприятных факторов окружающей среды на микрофлору биоптатов стенки толстой кишки, сразу после взятия биоптата материал помещали сначала в стерильную транспортную пробирку со средой Эймса, далее в разработанный нами контейнер для транспортировки в изотермических условиях и последующей гомогенизации биопсийного материала (Патент РФ № 176704 от 25.01.2018).

По нашему мнению, необходимо исследовать состав и чувствительность микрофлоры биоптатов стенки толстой кишки у пациентов с тяжелой формой язвенного колита для целенаправленного, персонифицированного назначения антибактериальной терапии.

Какова эффективность целенаправленного назначения антибактериальной терапии у пациентов с тяжелой формой язвенного колита с левосторонним или тотальным поражением толстой кишки?

Основными клиническими критериями для оценки предложенного лечения явились: уровень лейкоцитов на 1, 7 и 14 сутки от начала наблюдения; динамика температуры тела на 1, 5 и 7 сутки; частота стула с примесью крови на 1, 3, 7, 14, 20 и 30 сутки; время наступления и длительность ремиссии заболевания. Для оценки клинического улучшения состояния 7 сутки выбраны не случайно. В этот период времени, при положительной динамике заболевания, пациента переводили с внутривенного введения на таблетированный прием гормональных препаратов. При отсутствии ответа на терапию ГКС решали вопрос о назначении терапии «второй линии» (если нет непосредственной угрозы жизни больного) или выполнении хирургического также вмешательства [5, 55, 211, 224, 228].

Нами учтены данные микробиологического исследования у пациентов основной группы до и после проведения целенаправленного лечения антибактериальными препаратами. После проведения терапии у пациентов основной группы снизилось количество выделенной патогенной микрофлоры с 20 видов до 6 видов микроорганизмов, по 14 видам была достигнута полная эрадикация.

При анализе показателей лейкоцитов в ОАК было отмечено, что при поступлении и на 3 сутки наблюдения при одинаковом консервативном лечении, данные этих показателей были сопоставимы у пациентов групп сравнения, различия были статистически не значимы ($t = 0,25$; $p > 0,05$). Замечено, что снижение уровня лейкоцитов у пациентов основной группы до $8,2 \times 10^9/\text{л}$, по сравнению с контрольной группой $12,0 \times 10^9/\text{л}$ происходило к 7 суткам. При статистической обработке с помощью t-критерия Стьюдента были получены статистически значимые различия ($t = 4,12$; $p \leq 0,05$). Мы это связываем с назначением целенаправленной антибактериальной терапии на 2-3 сутки от поступления, после получения результатов микробиологического исследования, и началом действия препарата на патогенную микрофлору. К 14 суткам показатели лейкоцитов достигали нормы в основной группе, в контрольной группе в данный период наблюдения сохранялся умеренный лейкоцитоз при эмпирическом назначении антибактериальными препаратами, получены статистически значимые различия ($t = 2,16$; $p \leq 0,05$). Это объясняется целенаправленным патогенетическим воздействием на выделенную из биоптатов стенки толстой кишки микрофлору.

При анализе показателей температуры тела было отмечено, что в первый день наблюдения у всех пациентов была лихорадка выше $37,0^\circ\text{C}$. На 5 сутки от начала комплексного консервативного лечения, включающего назначение антибактериальных препаратов, показатели температуры тела у пациентов основной группы снижались быстрее, по сравнению с больными в контрольной группе, но статистически значимых различий получено не было ($X^2 = 2,02$; $p > 0,05$). К 7 суткам, когда достигался максимальный терапевтический эффект от

приема антибактериальных препаратов, у 32 (80%) основной группы температура тела стала нормальной, в контрольной группе у 16 (40%) температура тела оставалась повышенной ($X^2 = 9,52$; $p < 0,05$), получены статистически значимые различия.

В первый день наблюдения у пациентов исследуемых групп частота дефекации была 10-12 раз в сутки, разница статистически не достоверна ($t = 0,28$; $p > 0,05$). При динамическом наблюдении за этим показателем было отмечено, что снижение частоты стула до 3-4 раз в сутки в основной группе достигалось к 7 суткам, в то время как в контрольной группе лишь к 14 суткам, разница статистически достоверна ($t = 1,98$; $p \leq 0,05$). Дефекация 1-2 раза в день без примеси крови, слизи достигалась при комплексном лечении у пациентов групп сравнения на 14 и 30 сутки соответственно. При статистической обработке с помощью t-критерия Стьюдента были получены статистически значимые различия по этому показателю на 7, 14 и 20 сутки наблюдения (7 сутки - $t = 1,98$; $p \leq 0,05$; 14 сутки - $t = 3,77$; $p \leq 0,05$; 20 сутки - $t = 4,37$; $p \leq 0,05$).

В нашем исследовании было отмечено статистически значимые различия во времени снижения уровня лейкоцитов в ОАК, нормализации частоты дефекации и температуры тела у пациентов при сравнении основной и контрольной групп.

В основной группе 4 (10%) пациентам и 7 (17,5%) пациентам в группе сравнения не удалось добиться улучшения состояния, ремиссии заболевания и, в связи с неэффективностью консервативной терапии, они были прооперированы. Количество выполненных оперативных вмешательств согласуется с данными проанализированной нами литературы [101, 165].

При сравнительном анализе выделенной микрофлоры до и после целенаправленного лечения антибактериальными препаратами были получены следующие данные (Рисунок 18).

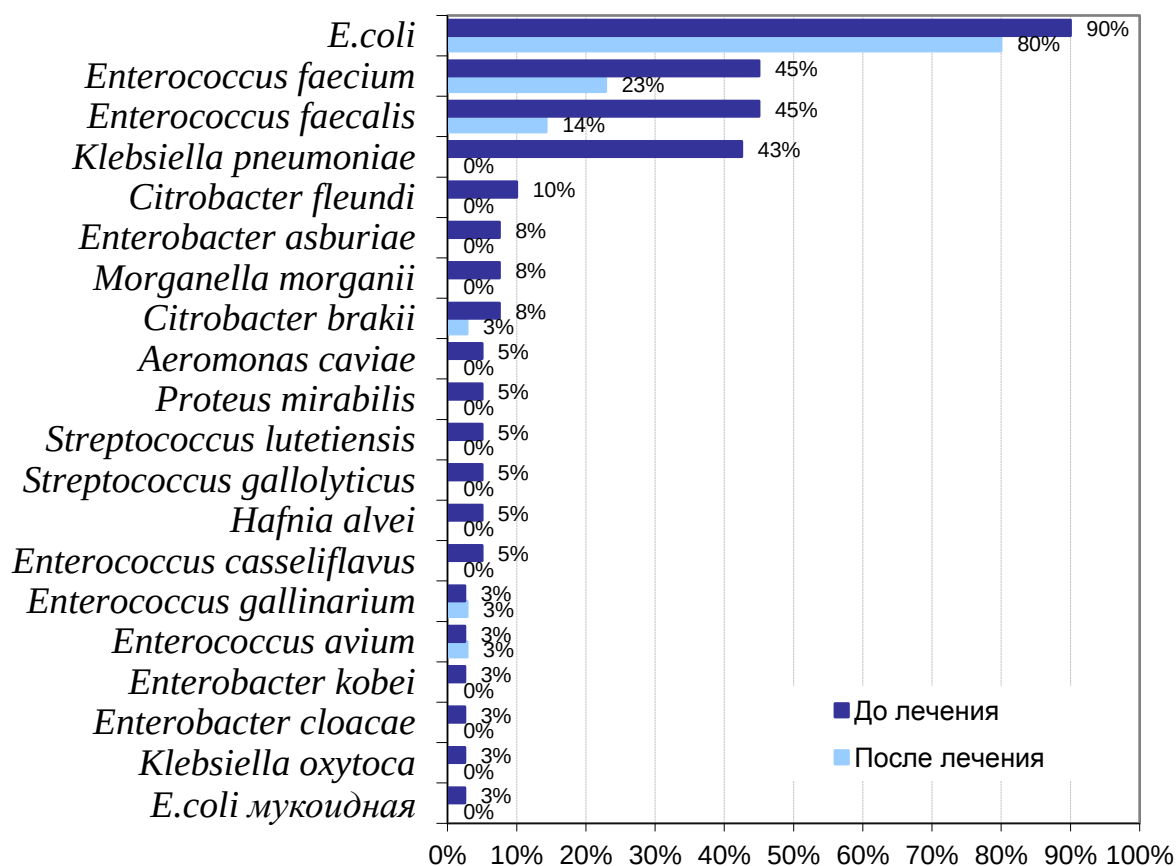


Рисунок 18. Корреляция выделенных микроорганизмов до и после проведения целенаправленной антибактериальной терапии.

По 14 видам выделенных условно патогенных микроорганизмов была достигнута полная эрадикация. У 1 пациента после проведения целенаправленного антибактериального лечения был выделен *Citrobacter braakii*, обладающий патогенными свойствами в незначительном титре 10^3 . В отдаленном периоде наблюдения именно у этого пациента не отмечено стойкой ремиссии заболевания.

По данным «Клинических рекомендаций по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», если имеется устойчивость микроорганизмов к препаратам в 30% наблюдений и более, то их эмпирическое назначение не обосновано [42].

В нашей работе у пациентов основной группы резистентность к цефалоспорином составляла 45-47%. Вследствие чего они не могут рассматриваться в качестве препаратов для эмпирической терапии у пациентов с

тяжелой формой язвенного колита с левосторонним или тотальным поражением, несмотря на наличие лихорадки или подозрения на кишечную инфекцию. Эти данные не согласуются с изученными литературными данными [6, 100, 132, 211].

По данным K.J. Khan, антибактериальными препаратами 1 линии в лечении больных с ЯК является комбинация метронидазола и фторхинолонов [132]. По мнению Е. А. Белоусовой, препаратами 2 линии в терапии тяжелых форм заболевания при левостороннем или тотальном поражении, следует считать внутривенное назначение цефалоспоринов [72]. Назначение рифаксимины считается возможным, при отсутствии эффекта на проводимое консервативное лечение.

Резистентность *Enterobacter* spp. и *Enterococcus* spp. к фторхинолонам тоже оказалась широко распространенной.

Метронидазол – препарат, который не используется для лечения патологических состояний, вызванных энтеробактериями, а применяется для эрадикации облигатно-анаэробной микрофлоры.

После проведения целенаправленной антибактериальной терапии у пациентов основной группы отмечено значительное снижение выделенных видов микроорганизмов. Выделено только 6 видов микроорганизмов, всего 44 штамма в титрах от 10^2 до 10^3 .

Было отмечено значительное снижение количества *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*, *E. coli*, *E. gallinarum* выделены в титрах от 10^2 до 10^3 .

Нами были отслежены отдаленные результаты консервативного лечения в основной и контрольной группе у пациентов, которым удалось достичь клинической ремиссии и избежать оперативного лечения, через 6 и 12 месяцев. Отмечено, что через 6 месяцев только у 3% пациентов из основной группы исследования возник рецидив заболевания, в то время как в контрольной группе у 12% больных, т.е. в 4 раза чаще, соотношение 1/4. Через 12 месяцев показатели несколько изменились, соотношение больных с ремиссией и рецидивом заболевания составляло 1/3. У 6 пациентов контрольной группы возник рецидив

заболевания, в то время как в основной группе этот показатель улучшился до 94%.

В литературе мы встретили работы, в которых оценивается качество жизни пациентов с ВЗК с помощью различных международных опросников [17, 139, 181].

При исследовании качества жизни в первый день наблюдения, через 1, 3 и 6 месяцев от начала лечения мы использовали разработанную нами программу (Свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа самоконтроля пациента с нарушением функции ЖКТ»; № 2018611989 от 09.02.2018г.). Оценка показателей качества жизни формировалась из суммы баллов двух основных компонентов здоровья – социального и физического. Чем выше набранная сумма баллов (сумма баллов от 61-100 свидетельствует о низком и крайне низком качестве жизни), тем хуже качество жизни пациента по результатам опроса. При поступлении в стационар сумма набранных баллов у пациентов обеих групп была одинаково высокой (72-95 балла). Учитывая, что при язвенном колите в основном поражаются люди молодого и трудоспособного возраста, имеющаяся сопутствующая патология была в стадии ремиссии и не могла оказать влияния на показатели качества жизни, то высокая сумма баллов являлась следствием проявлений основного заболевания. В отличие от предложенных опросников, нашей программой пациент может пользоваться самостоятельно, на компьютере, любом мобильном устройстве, а полученные результаты систематизируются, документируются и передаются врачу с целью определения дальнейшей тактики лечения.

Через 1 месяц после начала наблюдения было отмечено улучшение показателей в социальном аспекте качества жизни у пациентов основной группы ($t = 2,2$; $p \leq 0,05$). С нашей точки зрения, при наступлении более быстрой клинической ремиссии заболевания общее состояние пациента улучшается, снижается частота стула, нет необходимости «быть привязанным к туалету», восстанавливается его трудоспособность, личная жизнь.

Через 3 месяца показатели социального и клинического компонентов улучшились у пациентов обеих групп, но статистических различий не было выявлено. Такие изменения мы объяснили тем, что через 12 недель после начала комплексного консервативного лечения, включающее прием ГКС, у большинства больных за это время наступает клиническая ремиссия заболевания при полной отмене гормональных препаратов.

Максимального отличия показатели социального компонента здоровья в группах сравнения достигали к 6 месяцу, при анализе результатов получены достоверно значимые различия ($t = 2,23$; $p \leq 0,05$). Улучшение клинического и социального компонентов здоровья в основной группе, с нашей точки зрения, происходит за счет того, что в основной группе после проведенного комплексного консервативного лечения с целенаправленной антибактериальной терапией, достигалась более стойкая и длительная ремиссия заболевания.

Программа проста в использовании, отличается от аналогов наглядностью результатов и предназначена для самотестирования пациентов с нарушением функции ЖКТ путем выбора ответов на предлагаемые вопросы, подсчетом баллов и последующей обработкой результатов с выдачей заключения.

По нашему мнению, при персонифицированном подходе в назначении антибактериальных препаратов у пациентов с тяжелой формой язвенного колита с левосторонним или тотальным поражением толстой кишки показатели лейкоцитов достигают нормы в основной группе пациентов к 14 суткам, в контрольной группе в данный период наблюдения сохраняется умеренный лейкоцитоз. К 7 суткам, при достижении максимального терапевтического эффекта от приема антибактериальных препаратов у 32 (80%) основной группы температура тела стала нормальной, в контрольной группе у 16 (40%) этот показатель был повышенным.

При анализе чувствительности выделенной микрофлоры к цефалоспорином выявлено, что 45-47% штаммов были резистентными к цефалоспорином. Данным препараты не могут рассматриваться в качестве препаратов для эмпирической терапии у пациентов с тяжелой формой язвенного колита с левосторонним или

тотальным поражением, даже при наличии лихорадки или подозрения на кишечную инфекцию.

Резистентность к фторхинолонам *Enterobacter* spp. и *Enterococcus* spp. оказалась тоже широко распространена.

Анализ результатов консервативного лечения в основной и контрольной группах пациентов, которым удалось достичь клинической ремиссии и избежать оперативного лечения через 6 месяцев показал, что рецидив заболевания возник у 1 пациента из основной группы, в то время как в контрольной группе у 4 больных. Через 12 месяцев рецидив заболевания у пациентов в основной группе возникал реже в 3 раза, по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, при индивидуальном подходе в назначении антибактериальной терапии у пациентов с тяжелой формой язвенного колита получены статистически значимые различия эффективности консервативной терапии в основной группе. Это находит отражение во времени снижения уровня лейкоцитов в ОАК, нормализации частоты дефекации и температуры тела у пациентов, продолжительности ремиссии при сравнении результатов лечения пациентов основной и контрольной групп.

Существенна ли роль целенаправленной антибактериальной терапии у прооперированных пациентов с тяжелой формой язвенного колита с левосторонним или тотальным поражением?

В настоящее время показаниями к оперативному лечению у пациентов с язвенным колитом является неэффективность или невозможность продолжения консервативной терапии, а также его кишечные осложнения, к которым относят кишечное кровотечение, токсическую дилатацию, перфорацию толстой кишки, колоректальный рак. В основной группе 4 (10%) пациентам и 7 (17,5%) пациентам в группе сравнения не удалось добиться улучшения состояния, ремиссии заболевания и в связи с неэффективностью консервативной терапии они были прооперированы. Количество прооперированных пациентов соответствует данным в проанализированной нами литературе [15, 137].

Золотым стандартом в хирургическом лечении пациентов с ЯК является восстановительно – пластическая операция - колопроктэктомия с илеоанальным резервуарным анастомозом [40, 63, 117, 187, 248].

С использованием основных показателей доказательной медицины были проанализированы ближайший и отдаленный периоды наблюдения. За благоприятный исход в ближайший период наблюдения мы принимали результаты лечения 36 больных (90%) в основной группе и 33 пациента (82,5%) в контрольной, которые получали только консервативное лечение. При выполнении оперативного вмешательства – результат лечения считали неблагоприятным.

Рассчитаны параметры, характеризующие эффективность применения разработанного способа в ближайшем периоде наблюдения, после выполнения операции. Повышение относительной пользы (ПОП) – отмечено на 70,8%, повышение абсолютной пользы (ПАП) на 60,8% на основании течения послеоперационного периода у больных основной и контрольной групп.

В оценке отдаленных результатов за благоприятный исход принимали отсутствие рецидива заболевания на протяжении 12 месяцев от начала терапии. Результат лечения пациентов, которые были прооперированы, у которых возникли осложнения в пери- или послеоперационном периоде или рецидив заболевания в ближайший или отдаленный период, считали неблагоприятным. В основной группе количество пациентов, у которых достигнута длительная ремиссия заболевания, после консервативного лечения было 34 (85%), в контрольной группе 27 (67,5%) пациентов.

Рассчитаны параметры, характеризующие эффективность применения разработанного способа, в отдаленном периоде наблюдения. Повышение относительной пользы (ПОП) отмечено на 25,9%; повышение абсолютной пользы (ПАП) на 17,5%.

Таким образом, с нашей точки зрения, проведенное исследование позволяет оптимизировать диагностику и лечение пациентов с тяжелой формой язвенного колита при левостороннем или тотальном поражении путем целенаправленного назначения антибактериальных препаратов. Микробиологическое исследование

клинического материала у пациентов с тяжелой формой ЯК является необходимым условием для обоснования целенаправленного назначения антибактериальных препаратов и включение их в схемы лечения, что будет способствовать наступлению клинической ремиссии заболевания, а при необходимости выполнения хирургического лечения снижать количество пери- и послеоперационных осложнений. Полученные данные убедительно доказывают эффективность предложенного метода диагностики и лечения и позволяют рекомендовать его для широкого применения в клинической практике. Применение предлагаемой схемы целенаправленной терапии на практике позволит избежать необоснованного эмпирического назначения антибактериальных препаратов, сократит длительность консервативного лечения, число связанных с фармакотерапией нежелательных явлений (осложнения гормональной терапии), затраты на лечение, а при выполнении оперативного лечения снизит количество осложнений и повысит возможность выполнения реконструктивно-восстановительных операций.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный и внедренный в клиническую практику способ взятия биопсийного материала из стенки толстой кишки для микробиологического исследования (Патент РФ на изобретение № 2668790) и контейнер для транспортировки биопсийного материала (Патент РФ на полезную модель № 176704) позволяет получить объективную картину характера микрофлоры у больных с тяжелой формой язвенного колита и на основании полученных данных назначить целенаправленную антибактериальную терапию.

2. Характер микрофлоры, полученный из биопсийного материала стенки толстой кишки, существенно отличается от просветной микрофлоры. В биопсийном материале у 80 (100%) пациентов выявлены представители порядка *Enterobacteriales* и *Enterococcus* spp. в титрах от 10^2 до 10^6 , значительная доля (45-47%) которых оказалась резистентной к препаратам, используемым в стандартных схемах лечения с эмпирическим назначением антибактериальной терапии пациентам с тяжелым течением язвенного колита.

3. Разработанное и внедренное в клиническую практику программное обеспечение для пациентов с нарушением функции желудочно-кишечного тракта позволяет систематизировать, документировать и проводить динамическое наблюдение за социальным и клиническим аспектами своего состояния и при необходимости своевременно обращаться к специалисту.

4. Целенаправленная антибактериальная терапии, основанная на микробиологическом исследовании биоптатов стенки толстой кишки, у пациентов с тяжелым течением язвенного колита, позволяет снизить видовое разнообразие выделенной микрофлоры, добиться ее эрадикации и достичь клинической ремиссии заболевания в основной группе к 14 суткам у 34(85%) пациентов, тогда как в группе контроля только у 24 (60,0%) больных ($p \leq 0,05$).

5. Применение разработанного подхода к лечению пациентов позволило снизить частоту выполнения оперативных вмешательств на 7,5%, количество послеоперационных осложнений на 60,8% ($p \leq 0,05$); в отдаленные сроки

наблюдения достигнуть стойкой ремиссии заболевания у 34(94%) пациентов основной группы, и только у 27(82%) больных группы контроля, что с позиций доказательной медицины, улучшило результаты лечения больных как в ближайший период (ПОП = 70,8%, ПАП = 60,8%), так и в отдаленные сроки наблюдения (ПОП = 25,9%, ПАП = 17,5%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии в структурном подразделении микробиологической лаборатории необходимо осуществлять забор биоптатов стенки толстой кишки по разработанному нами способу для микробиологического исследования, проводить персонифицированный подбор и целенаправленное назначение антибактериальных препаратов с учетом выделенной микрофлоры и ее резистентности.

2. При взятии биопсийного материала для микробиологического исследования микрофлоры стенки толстой кишки для исключения воздействия на него неблагоприятных факторов окружающей среды следует использовать разработанный контейнер, который позволяет доставлять материал в изотермических условиях.

3. Для самоконтроля за течением заболевания пациенты с язвенным колитом могут использовать «Программу самоконтроля у пациентов с нарушением функции ЖКТ», которая позволяет осуществлять самоконтроль за течением заболевания и своевременно обращаться за помощью к специалисту при его обострении до наступления осложнений.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее научное исследование проблемы лечения пациентов с язвенным колитом может заключаться в разработке комплексного подхода в определении ведущих патогенетических механизмов заболевания у конкретного пациента и последовательной их коррекции на всех этапах лечения, что позволит создать персонифицированную программу реабилитации таких больных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление;
- АЛАТ – аланинаминотрансфераза;
- АСАТ – аспартатаминотрансфераза;
- БК – болезнь Крона;
- БЛРС – β – лактамазы расширенного спектра действия;
- ВЗК – воспалительные заболевания кишечника;
- ЕТ – эндотелины;
- ЖДА – железо - дефицитная анемия;
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
- ИЛ – интерлейкины;
- ИАРА – илеоанальный резервуарный анастомоз;
- ОАК – общий анализ крови;
- ПАП – повышение абсолютной пользы;
- ПОП – повышение относительной пользы;
- САР – снижение абсолютного риска;
- СРБ – С – реактивный белок;
- ССС – сердечно - сосудистая система;
- СОР – снижение относительного риска;
- УЗИ – ультразвуковое исследование;
- ФКС – фиброколоноскопия;
- ФНО – фактор некроза опухоли;
- ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить для предотвращения неблагоприятного исхода у одного больного;
- ЭВМ – электронно-вычислительная машина;
- ЯК – язвенный колит;
- 5 – АСК – 5 – аminosалициловая кислота;
- Нб – гемоглобин;
- RRS – ректороманоскопия;
- Rh – графия – рентгенографическое исследование.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

1. Акопян, А.А. Эндолимфатическая лекарственная терапия в комплексном лечении больных с внеорганными внутрибрюшными абсцессами [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Акопян. – Москва, 2011. – 26 с.
2. Аминев, А.М. Руководство по проктологии [Текст]: [В 4 т.] / А.М. Аминев; М-во здравоохранения РСФСР. Куйбышевский гос. мед. ин-т. – Куйбышев: Кн. изд-во, 1965 – . – 27 см.
3. Бабаян, М.Л. Место бактериофагов в терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта [Текст] / М.Л. Бабаян // Медицинский совет. – 2015. – № 14. – С. 64–72.
4. Баранов, А.А. Современные технологии диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника у детей [Текст] / А.А. Баранов, А.С. Потапов, Е.Г. Цимбалова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 6. – С. 36–41.
5. Барановский, А.Ю. Прогноз неблагоприятного течения язвенного колита как показание к проведению антицитокиновой терапии [Текст] / А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина, А.Г. Харитонов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 3. – С.63–69.
6. Белоусова, Е.А. Инфликсимаб: 10 лет успешного применения при воспалительных заболеваниях кишечника [Текст] / Е.А. Белоусова, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – № 19(1). – С.50–54.
7. Биоценоз кишечника у больных колоректальным раком [Текст] / М.А. Старостина, З.А. Афанасьева, М.С. Губаева [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 6(61). – С. 97–99.
8. Бондаренко, В.М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции [Текст] / В.М. Бондаренко // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2013. – № 3. – С. 3.

9. Варианты поражения опорно–двигательного аппарата при воспалительных заболеваниях кишечника [Текст] / А.В. Кузин, О.В. Головенко // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № S1. – С. 117.
10. Возможности повышения эффективности терапии при язвенном колите [Текст] / С. Ситкин, Т. Жигалова, Н. Коновалова [и др.] // Врач. – 2011. – № 10. – С. 42–45.
11. Возможности эндоскопической хирургии язвенного колита [Текст] / М.В. Тимербулатов, А.А. Ибатуллин, Ф.М. Гайнутдинов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – № 1, вып. 2. – С. 303.
12. Воробьев, Г.И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника [Текст] / Г.И. Воробьев, И.Л. Халиф. – Москва: Миклош, 2008. – 139 с.
13. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем [Текст] / А.В. Ткачев, Л.С. Мкртчян, К.Е. Никитина [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 3(58). – С. 17–22.
14. Воспалительные заболевания толстой кишки – аспекты диагностики [Текст] / Е.Ю. Чашкова, А.А. Владимирова, В.Г. Неустроев [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 4-2. – С. 209–221.
15. Выбор метода хирургического лечения осложненных форм рака толстой кишки [Текст] / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, А.Л. Левчук [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 9–13.
16. Головенко, А.О. Ведолизумаб в лечении воспалительных заболеваний кишечника: кому и как? [Текст] / А.О. Головенко, О.В. Головенко // Медицинский совет. – 2018. – № 14. – С. 44–49.
17. Голышева, С.В. Качество жизни пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона [Текст] / С.В. Голышева, Н.Ю. Мешалкина // Лечащий врач. – 2010. – № 9. – С. 85–89.

18. Григорьева, Г.А. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника [Текст] / Г.А. Григорьева, Н.Ю. Мешалкина // Фарматека. – 2011. – № 15. – С. 44–49.
19. Гриневич, В.Б. Механизмы эффективности базисной терапии воспалительных заболеваний кишечника препаратами 5-аминосалициловой кислоты [Текст] / В.Б. Гриневич, А.М. Першко, И.В. Губонина // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 1. – С. 3–6.
20. Денисов, Н.Л. Синдром избыточного бактериального роста у больных с синдромом раздраженного кишечника и язвенным колитом [Текст] / Н.Л. Денисов, К.В. Светов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – № 3. – С. 22–26.
21. Денисов, Н.Л. Клинические, иммунологические, генетические и микробиологические аспекты патогенеза синдрома раздраженного кишечника и язвенного колита [Текст] / Н.Л. Денисов, А.В. Иванов, Н.В. Иванова // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 94–98.
22. Денисов, Н.Л. Клинико-биохимические, иммунные и микробиологические аспекты развития и течения синдрома раздраженного кишечника и язвенного колита [Текст] / Н.Л. Денисов, Н.В. Иванова // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 93–96.
23. Дорофеев, А.Э. Влияние генетической предрасположенности на изменения микрофлоры кишечника при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона [Текст] / А.Э. Дорофеев, О.А. Рассохина // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 4(429). – С. 40–43.
24. Жуков, Б.Н. Результаты комплексного лечения больных неспецифическим язвенным колитом с применением ксеноспленотерапии [Текст] / Б.Н. Жуков, А.А. Сухобоков // Лечащий врач. – 2011. – № 3. – С. 84–86.

25. Значение иммуногенетических HLA-маркеров в развитии язвенного колита [Текст] / Д.С. Ставцев, Т.А. Астрелина, О.В. Князев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 6. – С. 22–26.
26. Золотова, Н.А. Эпителиальный барьер ободочной кишки при экспериментальном язвенном колите [Текст] / Н.А. Золотова // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4, № 3(15). – С. 54.
27. Изменения состава микробиоты кишечника у пациентов с язвенным колитом [Текст] / Н.А. Данилова, С.Р. Абдулхаков, Т.В. Григорьева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – №6(142). – С. 54–60.
28. Изменение статуса резистентности защитного барьера двенадцатиперстной кишки после сеансов ТЭС-терапии [Текст] / Г.М. Могильная, Р.В. Морозова, Э.Г. Пейливаньян [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 118.
29. Иммунный ответ к кишечной микробиоте при воспалительных заболеваниях кишечника [Текст] / Д.Д. Мухаметова, Д.И. Абдулганиева, О.Д. Зинкевич [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – № 1(77). – С.103–107.
30. Использование морфологических критериев для определения тактики ведения ребенка с язвенным колитом [Текст] / Э.Н. Федулова, П.П. Потехин, О.В. Шумилова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 4. – С.84–89.
31. Исследование микробиологических сдвигов при экспериментальном язвенном колите у мышей balb/c и c57bl/6 [Текст] / Т.И. Хомякова, С.О. Цыганова, А.Д. Магомедова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 5, вып. 117. – С. 118–119.
32. Капуллер, Л.Л. Роль сосудистых расстройств в патогенезе язвенного колита и его осложнений [Текст] / Л.Л. Капуллер, В.Г. Румянцев // Архив патологии. – 2010. – № 3. – С. 54–61.

33. Караманян, Э.В. Роль гравитационной хирургии в лечении стероид-зависимых и стероид-резистентных форм неспецифического язвенного колита [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Э.В. Караманян. – Воронеж, 2010. – 117 с.
34. Карпухин, О.Ю. Трансплантация фекальной микробиоты в современной клинической практике [Текст] / О.Ю. Карпухин, Э.Р. Хасанов, Б.Ш. Бикбов // Практическая медицина. – 2017. – № 6(107). – С. 7–12.
35. Киценко, Ю.Е. Хирургическое лечение свищевой формы болезни Крона с пластикой передней брюшной стенки (клиническое наблюдение) [Текст] / Ю.Е. Киценко, О.С. Шифрин, П.В. Царьков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 3. – С. 93–100.
36. Классификация и морфологическая диагностика язвенного колита и болезни Крона [Текст] / Х.М. Ахриева, А.С. Тertyчный, И.В. Маев [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – № 3. – С. 13–15.
37. Климова, С.В. Клиническое значение активности митохондриальных ферментов лимфоцитов при воспалительных заболеваниях кишечника у детей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Климова Светлана Вячеславовна. – Москва, 2010. – 108 с.
38. Клинико-иммунологические особенности различных вариантов течения язвенного колита [Текст] / А.Г. Харитонов, Э.А. Кондрашина, А.Ю. Барановский [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 3. – С. 22–26.
39. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона [Текст] / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шелыгин, И.Л. Халиф [и др.]. – Unkown Publisher, 2017. – 31 с.
40. Клинические рекомендации. Колопроктология [Текст] / под ред. Ю.А. Шелыгина. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 528 с.: ил.

41. Клинические рекомендации национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике CLOSTRIDIUM DIFFICILE–Ассоциированной диареи (CDI) [Текст] / Ю.А. Шелыгин, В.А. Алёшкин, М.А. Сухина [и др.] // Колопроктология. – 2018. – № 3(65). – С. 7–23.
42. Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам [Электронный ресурс]: Интерпретация и правила проведения клинических лабораторных исследований. Версия 2018–03 / подгот.: Научно-исследовательским институтом антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения РФ, ФГБУ «Детский научно-клинический центр детских инфекций федерального медико-биологического агентства» [и др.]; утв.: Расширенным совещанием Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Экспертным совещанием профильной комиссии по специальности «Клиническая микробиология и антимикробная резистентность» // Антибиотики и антимикробная терапия [Сайт]. – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf> . – Загл. с экрана. (Дата обращения: 16.02.2019).
43. Клиническая эффективность лейкоцитофереза с экстракорпоральной фармакотерапией у пациентов с тяжелым рецидивом язвенного колита и болезни Крона [Текст] / А.В. Шотик, Е.П. Лыкова, С.Н. Губанова [и др.] // Материалы медицинского форума «II неделя образования в Елизаветинской больнице» СПб ГБУЗ Елизаветинская больница. – Санкт–Петербург, 2018. – С. 25–26.

44. Клинический аспект морфологических критериев для прогнозирования течения язвенного колита у детей и индивидуализации лечения [Текст] / Э.Н. Федулова, П.П. Потехин, Т.А. Кузнецова [и др.] // Колопроктология. – 2012. – № 2. – С. 21–29.
45. Колодей, Е.Н. Язвенный колит и рак толстой кишки: актуальные и нерешенные вопросы диагностики [Текст] / Е.Н. Колодей // Медицинский альманах. – 2013. – № 1(25). – С. 74–78.
46. Комаров, Ф.И. Практическая гастроэнтерология [Текст] / Ф.И. Комаров, М.А. Осадчук, А.М. Осадчук. – Москва: МИА, 2010. – 486 с.
47. Корниенко, Е.А. Значение кишечной микробиоты и пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника [Текст] / Е.А. Корниенко // Гастроэнтерология. – 2015. – № 1-2. – С. 6–9.
48. Костенко, Н.В. Хирургическое лечение резистентных и осложненных форм язвенного колита [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / Костенко Николай Владимирович. – Астрахань, 2009. – 281 с.
49. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика [Текст] : монография / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель ; МЗ РФ, ГБОУ ВПО СамГМУ. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 239 с. + CD-ROM.
50. Лапароскопический и лапаротомный доступ в хирургическом лечении хронического колостазы [Текст] / О.Ю. Карпухин, Е.В. Можанов, А.Ф. Шакуров [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – № 4-1(96). – С. 93–96.
51. Лапароскопические реконструктивно-восстановительные операции на толстой кишке [Текст] / Ю. М. Стойко, А. В. Максименко, А. Л. Левчук [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. - 2019. - Т. 14, N 1. - С. 36-40.
52. Макарова, С.Г. Влияние различных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты [Текст] / С.Г. Макарова, М.И. Броева // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 3. – С. 270–282.

53. Максимова, Е.В. Маски воспалительных заболеваний кишечника [Текст] / Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди, И.Л. Кляритская // Научный руководитель. – 2016. – № 5(17) – С. 2–14.
54. Мануйлов, А.М. Роль барьерной функции желудочно-кишечного тракта в клинической практике. Обзор литературы [Текст] / А.М. Мануйлов, М.С. Болоков, Б.Н. Гурмиков // Новые технологии. – 2012. – № 4. – С.302–307.
55. Маркова, А.А. Современные методы диагностики и оценки тяжести течения неспецифического язвенного колита [Текст] / А.А. Маркова, Е.И. Кашкина // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 915–919.
56. Микробиологическое обоснование эффективности пробиотика в коррекции дисбактериоза кишечника [Текст] / Н.М. Бисенова, А.С. Ергалиева, К.О. Махамбетов [и др.] // Клиническая Медицина Казахстана. – 2016. – № 2(40). – С. 36–42.
57. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий [Текст] / Э.Э. Кузнецова, В.Г. Горохова, С.Л. Богородская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 10. – С. 723–726.
58. Микрофлора кишечника в здравоохранении: электронная книга [Текст] // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 195.
59. Мкртчян, Л.С. Кишечные и внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника [Текст] / Л.С. Мкртчян, В.А. Косенко, К.Е. Никитина // Медицинский вестник Юга России. – 2012. – № 1. – С. 16–19.
60. Наврузов, Б.С. Последствие колэктомии у больных язвенным колитом и их хирургическая реабилитация [Текст] / Б.С. Наврузов, С.Т. Рахмонов, Э.К. Эгамбердиева // Колопроктология. – 2015. – № S1. – С. 104–104а.
61. Некоторые иммунорегуляторные механизмы при язвенном колите [Текст] / В.В. Павленко, Г.А. Катаганова, Н.В. Кораблина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 2, № 15. – С. 38–41.

62. Непосредственные и отдаленные результаты трехэтапного хирургического лечения язвенного колита с формированием J-образного Илеорезервуара [Текст] / П.В. Царьков, А.Ю. Кравченко, И.А. Тулина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 2. – С. 64–72.
63. Непосредственные результаты формирования илеорезервуара в ранние и поздние сроки после экстренных оперативных вмешательств при осложненном язвенном колите [Текст] / Ю.Е. Киценко, С.К. Ефетов, И.А. Тулина, П.В. Царьков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 2. – С. 65–71.
64. Никитина, Н.В. Рак толстой кишки при воспалительных заболеваниях кишечника [Текст] / Н.В. Никитина, Е.А. Белоусова, Е.В. Великанов // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 4. – С. 18–29.
65. Новые возможности ранней диагностики язвенного колита [Текст] / С.Н. Шатохина, Т.С. Мишуровская, Г.В. Цодиков [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2010. – № 23. – С. 56–59.
66. Омаров, Т.Р. Неспецифический язвенный колит и влияние кандидоза на иммунный статус [Текст] / Т.Р. Омаров, Л.А. Омарова // Клиническая Медицина Казахстана. – 2014. – № 4(34). – С. 54–57.
67. Обоснование техники формирования тонко- и толстокишечных стом с лечебной целью у больных с острой кишечной непроходимостью и перитонитом [Текст] / В. И. Белоконев, А. Г. Житлов, А. И. Грицаенко, Ю. И. Эрдели [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – № 7 (3). – С. 36–43.
68. Опыт лечения рака толстой кишки у пациентов с язвенным колитом в ГНЦ колопроктологии [Текст] / И.Л. Халиф, В.Н. Кашников, А.В. Гусев [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 24–28.

69. Осложнения тонкокишечных резервуаров и их влияние на функциональные результаты и качество жизни больных, оперированных по поводу язвенного колита (обзор литературы) [Текст] / В.Н. Кашников, С.И. Ачкасов, О.И. Сушков [и др.] // Колопроктология. – 2015. – № 3(53). – С. 84–91.
70. Основы колопроктологии [Текст] / под ред. Г.И. Воробьев. – изд. 2-е, доп. – Москва: МИА, 2006. – 432 с.
71. Отдаленные результаты консервативного лечения больных с тяжелым обострением язвенного колита [Текст] / И.Л. Халиф, Б.А. Нанаева, А.О. Головенко [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 2. – С. 34–38.
72. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности воспалительного процесса, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона) [Текст] / Д.И. Абдулганиева, А.Л. Бакулев, Е.А. Белоусова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 5. – С. 426–444.
73. Предикторы эффективности инфликсимаба у больных с тяжелой атакой язвенного колита [Текст] / А.О. Головенко, И.Л. Халиф, О.В. Головенко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – № 3. – С. 65–73.
74. Применение масляной кислоты и инулина в практике гастроэнтеролога [Текст] / С.Д. Косюра, Г.Г. Тотолян, И.Г. Федоров [и др.] // Лечебное дело. – 2015. – № 3. – С. 36–41.
75. Прогноз терапевтического ответа на глюкокортикоидные препараты у больных с тяжелой формой язвенного колита [Текст] / О.В. Головенко, Т.Л. Михайлова, И.Л. Халиф [и др.] // Колопроктология. – 2010. – № 3. – С. 41–47.

76. Прогнозирование протяженности поражения толстой кишки при язвенном колите в зависимости от варианта дебюта заболевания [Текст] / А.Е. Бакшт, Э.И. Белобородова, В.А. Бурковская [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2011. – Т. 100, № 1. – С. 62–63.
77. Профилактика и лечение абдоминального компартмент–синдрома у больных с острой кишечной непроходимостью [Текст] / Ю.М. Стойко, В.Ф. Зубрицкий, М.В. Забелин [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 73–75.
78. Профилактика несостоятельности колоректальных механических анастомозов при восстановлении непрерывности кишки после обструктивных резекций / М.И. Султанмурадов, В.С. Грошили, П.В. Цыганков [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 21–26.
79. Рахманов, С.Т. Хирургическая реабилитация больных после операции по поводу неспецифического язвенного колита [Текст] / С.Т. Рахманов, Б.С. Наврузов // Колопроктология. – 2014. – № S3. – С. 96–97.
80. Результаты формирования первичных и вторичных тонкокишечных резервуаров при язвенном колите [Текст] / В.Н. Кашников, С.И. Ачкасов, К.В. Болихов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24, № 5. – С. 73–77.
81. Репетий, Н.Г. Язвенный колит и болезнь Крона: о выборе решения к переходу от консервативного лечения к хирургическому [Текст] / Н.Г. Репетий, В.Б. Александров, О.Ю. Рахимова // Медицинский вестник МВД. – 2010. – Т. XLVII, № 4. – С. 12–15.
82. Ривкин, В.Л. Воспалительные заболевания толстой кишки. Современное состояние проблемы [Текст] / В.Л. Ривкин, Л.Л. Капуллер // Медицинский совет. – 2013. – № 10. – С. 69–71.
83. Рустамов, М.Н. Клиническое значение исследования кишечного микробиоценоза при различных патологиях [Текст] / М.Н. Рустамов, Л.М. Рустамова // Гастроэнтерология. – 2017. – № 1. – С. 102–103.

84. Рыбальченко, О.В. Структура и функции бактериальных биопленок симбиотических и условно-патогенных бактерий [Текст] / О.В. Рыбальченко, В.М. Бондаренко, О.Г. Орлова // Верхневолжский медицинский журнал. – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 37–42.
85. Савельев, В.С. Абдоминальная хирургическая инфекция (классификация, диагностика, антимикробная терапия) [Текст] / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. – Москва: Компания БОРГЕС, 2011. – 98 с.
86. Сагынбаева, В.Э. Частота выявления *candida albicans* при воспалительных заболеваниях кишечника [Текст] / В.Э. Сагынбаева, Л.Б. Лазебник // Гастроэнтерология. – 2014. – № 3-4. – С. М13-М13а.
87. Септическое поражение головного мозга с фатальным исходом у больной язвенным колитом [Текст] / М.И. Александров, О.Ю. Рахимова, Д.Г. Балдин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2012. – № 5. – С. 40–44.
88. Симаненков, В.И. Язвенный колит: место пробиотической терапии [Текст] / В.И. Симаненков, О.И. Соловьева, З.Р. Сундукова // Вестник Санкт-Петербургской академии последипломного образования. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 29–36.
89. Симонова, Е.В. Дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний кишечника: эндоскопические аспекты [Текст] / Е.В. Симонова // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 407. – С. 53–57.
90. Синдром избыточного бактериального роста у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [Текст] / Н.А. Данилова, Р.А. Абдулхаков, С.Р. Абдулхаков [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – № 6(91). – С. 122–126.
91. Ситкин, С.И. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника [Текст] / С.И. Ситкин, Е.И. Ткаченко, Т.Я. Вахитов // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 40. – С. 12–34.

92. Совалкин, В.И. Современный взгляд на патогенез и лабораторную диагностику язвенного колита (обзор литературы) [Текст] / В.И. Совалкин, Г.Р. Бикбавова, Ю.А. Емельянова // Архив Внутренней Медицины. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 252–259.
93. Современные подходы к диагностике и лечению язвенного колита [Текст] / О.З. Охлобыстина, О.С. Шифрин, Л.Н. Андросова [и др.] // Фарматека. – 2014. – № 2(275). – С. 66–71.
94. Соловьев, И.А. Исторические аспекты развития представлений о воспалительных заболеваниях кишечника [Текст] / И.А. Соловьев, А.М. Першко, Д.П. Курило // Клиническая патофизиология. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 90–92.
95. Социально–демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований [Текст] / Е.А. Белоусова, Д.И. Абдулганиева, О.П. Алексеева [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 5. – С. 445–463.
96. Справочник по колопроктологии [Текст] / под ред. проф. Ю.А. Шелыгина, проф. Л.А. Благодарного. – Литтерра, 2012. – 608 с.
97. Сравнительная морфологическая, бактериологическая и иммунологическая характеристика индуцированного декстрансульфатом натрия острого язвенного колита у мышей balb/c и c57bl/6 [Текст] / С.О. Абдулаева, Т.И. Хомякова, Е.Ю. Симонова [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2013. – № 4(8). – С. 27–33.
98. Тактика хирургического лечения осложнений болезни крона [Текст] / И.А. Соловьев, А.М. Першко, Д.П. Курило [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – № 1(61). – С. 111–116.
99. Тертычный, А.С. Современные подходы к морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника на материале эндоскопических биопсий [Текст] / А.С. Тертычный, И.А. Андреев, К. Гебоэс // Архив патологии. – 2011. – Т. 73, № 1. – С. 40–47.

100. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования) [Текст] / И.Л. Халиф, М.В. Шапина, А.О. Головенко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 54–62.
101. Трансплантация фекальной микробиоты - перспективы применения при заболеваниях кишечника (обзор литературы) [Текст] / Ю.А. Шелыгин, О.В. Головенко, А.О. Головенко [и др.] // Колопроктология. – 2015. – №4(54). – С. 65–73.
102. Трудности терапии язвенного колита [Текст] / И.Л. Халиф, И.В. Маев, Д.Т. Дичева [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2011. – Т. LIII, № 4. – С. 30–32.
103. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в оценке эффективности консервативной терапии больных язвенным колитом [Текст] / И.Л. Халиф, М.В. Шапина, Л.П. Орлова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 5(153). – С. 32–37.
104. Факторы риска развития диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, у колопроктологических больных (обзор литературы) [Текст] / А.Л. Сафин, С.И. Ачкасов, М.А. Сухина [и др.] // Колопроктология. – 2017. – № 1(59). – С. 59–67.
105. Фекальный кальпротектин и микробиота кишечника [Текст] / В.Г. Горохова, Э.Э. Кузнецова, Е.Ю. Чашкова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2016. – Т. 1, № 4(110). – С. 145–149.
106. Фиокки, К. Этиопатогенез воспалительных заболеваний кишечника [Текст] / К. Фиокки // Колопроктология. – 2015. – № 1(51). – С. 5–20.
107. Функции кишечной микрофлоры организма в норме и при патологии [Текст] / О.С. Моложавая, Т.В. Ивахнюк, А.Н. Макаренко [и др.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2016. – Т. 16, № 4-1(56). – С. 333–340.

108. Халиф, И.Л. Изменения в клинических рекомендациях по диагностике и лечению больных ВЗК [Текст] / И.Л. Халиф // Поликлиника. – 2017. – № 3. – С. 20–26.
109. Халиф, И.Л. Цитомегаловирусная инфекция при воспалительных заболеваниях кишечника [Текст] / И.Л. Халиф, Т.Л. Александров, Л.Б. Кистенева // Колопроктология. – 2019. – № 1(67). – С. 119–126.
110. Характеристика микробиома при воспалительных заболеваниях кишечника [Текст] / И.Д. Лоранская, И.Л. Халиф, М.Н. Болдырева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 5(153). – С. 104–111.
111. Характеристика микрофлоры толстой кишки пациентов с хроническим колостазом [Электронный ресурс] / А.А. Арзамасцева, А.С. Волкова, Э.Э. Зиганшина [и др.] // Микробиология в современной медицине / ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра микробиологии. – Казань, 2017. – С. 18–20. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29971661>. – Загл. с экрана. (Дата обращения: 3.03.2019).
112. Циммерман, Я.С. Язвенный колит и болезнь крона: современные представления. Часть 1. Дефиниция, терминология, распространенность, этиология и патогенез, клиника, осложнения, классификация [Текст] / Я.С. Циммерман, И.Я. Циммерман, Ю.И. Третьякова // Клиническая Медицина. – 2013. – № 11. – С. 27–33.
113. Цинзерлинг, В.А. Клинико-морфологические подходы к дифференциальной диагностике дифтеритических колитов [Текст] / В.А. Цинзерлинг, Е.И. Белинская, В.В. Свистунов // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 5–13.
114. Цуркан, С.И. Факторы риска часто рецидивирующего язвенного колита [Текст] / С.И. Цуркан // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 1. – С. 128–130.

115. Частные вопросы патогенеза воспалительных заболеваний кишечника [Текст] / А.М. Першко, В.Б. Гриневич, И.А. Соловьев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 5(153). – С. 140–149.
116. Шапошников, В.И. К вопросу патогенеза неспецифического язвенного колита [Текст] / В.И. Шапошников // Успехи современного естествознания. Медицинские науки. – 2013. – № 7. – С. 27–29.
117. Шерматов, Р.М. Адаптивные изменение микрофлоры содержимого желудка после тотальной колэктомии [Текст] / Р.М. Шерматов, К.Х. Ганиев, Д.А. Комилова // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2017. – № 1-2(21). – С. 57–61.
118. Шумилов, П.В. Нерешенные вопросы патогенеза воспалительных заболеваний кишечника у детей. Роль пристеночной микрофлоры кишечника [Текст] / П.В. Шумилов // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, № 5. – С. 54–58.
119. Щукина, О.Б. Заживление слизистой оболочки толстой кишки - современная цель лечения язвенного колита (обзор литературы) [Текст] / О.Б. Щукина, А.М. Харитидис // Колопроктология. – 2015. – № 1(51). – С. 82–88.
120. Экстренная хирургия осложненного рака ободочной кишки [Текст] / Р.А. Галкин, Б.В. Калинин, И.В. Макаров [и др.] // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2004. – № 2. – С. 67.
121. Эффективность антибактериальной терапии в комплексном лечении язвенного колита с проявлениями синдрома раздраженного кишечника [Текст] / С.С. Белоус, И.Л. Халиф, О.В. Головенко [и др.] // Фарматека. – 2015. – № 2(295). – С. 66–71.
122. Эффективность пробиотиков в терапии воспалительных заболеваний кишечника [Текст] / И.Л. Халиф, А.О. Головенко, И.И. Дикштейн [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 3. – С. 3–10.

123. Эффективность послеоперационной противорецидивной терапии адалимумабом и азитиоприном при болезни крона [Текст] / А.В. Полетова, М.В. Шапина, И.Л. Халиф [и др.] // Колопроктология. – 2018. – № 2(64). – С. 73–77.
124. Эшерихии как триггерный фактор в развитии неинфекционных заболеваний толстой кишки [Текст] / Е.П. Корнейчук, В.В. Данилейченко, М.З. Тымкив [и др.] // Universum: медицина и фармакология. – 2015. – № 5-6(18). – С. 2.
125. Язвенный колит, хирургические аспекты [Текст] / О.В. Попков, Г.П. Рычагов, В.А. Гинюк [и др.] // Военная медицина. – 2015. – № 3(36). – С.111.
126. Язвенный колит: аспекты хирургической реабилитации [Текст] / А.А. Захарченко, А.Э. Штоппель, Е.В. Галкин [и др.] // Колопроктология. – 2010. – № 3. – С. 35–40.
127. A comprehensive review and update on Crohn's disease [Text] / M. Gajendran, P. Loganathan, A.P. Catinella [et al.] // Dis. Mon. – 2018. – Feb., Vol. 64(2). – P. 20–57. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001.
128. A Method to Exploit the Structure of Genetic Ancestry Space to Enhance Case-Control Studies [Text] / C.A. Bodea, B.M. Neale, S. Ripke [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2016. – May 5, Vol. 98(5). – P. 857–868. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.02.025.
129. A Pleiotropic Missense Variant in SLC39A8 Is Associated With Crohn's Disease and Human Gut Microbiome Composition [Text] / D. Li, J.P. Achkar, T. Haritunians [et al.] // Gastroenterology. – 2016. – Oct., Vol. 151(4). – P. 724–732. doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.051.
130. A protein-truncating R179X variant in RNF186 confers protection against ulcerative colitis [Text] / M.A. Rivas, D. Graham, P. Sulem [et al.] // Nat. Commun. – 2016. – Aug. 9, Vol. 7. – P. 12342. doi: 10.1038/ncomms12342.
131. A systematic review and meta-analysis of laparoscopic vs open restorative proctocolectomy [Text] / P.A. Singh, A. Bhangu, R.J. Nicholls [et al.] // Colorectal Dis. – 2013. – Vol. 15(7). – P. 340–351.

132. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis [Text] / K.J. Khan, T.A. Ullman, A.C. Ford [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – N 106. – P. 661–673.
133. Anti-TNF Therapy Response in Patients with Ulcerative Colitis Is Associated with Colonic Antimicrobial Peptide Expression and Microbiota Composition [Text] / M.K. Magnusson, H. Strid, M. Sapnara [et al.] // *J. Crohns Colitis.* – 2016. – Aug., Vol. 10(8). – P. 943–952. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw051.
134. Appendectomy does not decrease the risk of future colectomy in UC: results from a large cohort and meta-analysis [Text] / A. Parian, B. Limketkai, J. Koh [et al.] // *Gut.* – 2017. – Aug., Vol. 66(8). – P. 1390–1397. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311550.
135. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations [Text] / J.Z. Liu, S. van Sommeren, H. Huang [et al.] // *Nat. Genet.* – 2015. – Sep., Vol. 47(9). – P. 979–986. doi: 10.1038/ng.3359.
136. Biopsy interpretation of colonic biopsies when inflammatory bowel disease is excluded [Text] / T.S. Khor, H. Fujita, K. Nagata [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 47. – P. 226–248.
137. Bohl, J.L. Indications and Options for Surgery in Ulcerative Colitis [Text] / J.L. Bohl, K. Sobba // *Surg. Clin. North Am.* – 2015. – Dec., Vol. 95(6). – P. 1211–12132. doi: 10.1016/j.suc.2015.07.003.
138. Can oral 5-aminosalicylic acid be administered once daily in the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis? A meta-analysis of randomized-controlled trials [Text] / Y. Zhu, R.K. Tang, P. Zhao [et al.] // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2012. – Vol. 24, N 5. – P.487–494.
139. Changes in health-related quality of life and work-related outcomes for patients with mild-to-moderate ulcerativecolitis receiving short-term and long-term treatment with multimatrix mesalamine: a prospective, open-label study [Text] / M.K. Willian, G. D'Haens, A. Yarlas [et al.] // *J. Patient Rep. Outcomes.* – 2018. – Apr. 27, Vol. 2. – P. 22. doi: 10.1186/s41687-018-0046-5.

140. Changes in Intestinal Microbiota Following Combination Therapy with Fecal Microbial Transplantation and Antibiotics for Ulcerative Colitis [Text] / D. Ishikawa, T. Sasaki, T. Osada [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2017. – Jan., Vol. 23(1). – P. 116–125. doi: 10.1097/MIB.0000000000000975.
141. Chamaillard, M. Looking beyond histological healing in ulcerative colitis: towards the establishment of a molecular signature for quiescent but progressive disease [Text] / M. Chamaillard, J.B. Chevaux, L. Peyrin-Biroulet // *Gut.* – 2013. – Vol. 62. – P. 959–960.
142. Characterization of genetic loci that affect susceptibility to inflammatory bowel diseases in African Americans [Text] / C. Huang, T. Haritunians, D.T. Okou [et al.] // *Gastroenterology.* – 2015. – Nov., Vol. 149(6). – P. 1575–1586. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.065.
143. Clinical trials in ulcerative colitis: a historical perspective [Text] / P. Hindryckx, F. Baert, A. Hart [et al.] // *J. Crohns Colitis.* – 2015. – Jul., Vol. 9(7). – P. 580–588. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv074.
144. Clostridium Difficile Infection in Ulcerative Colitis: Can Alteration of the Gut-associated Microbiome Contribute to Pouch Failure? [Text] / K.B. Skowron, B. Lapin, M. Rubin [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2016. – Apr., Vol. 22(4). – P. 902–911. doi: 10.1097/MIB.0000000000000710.
145. Compositional and Temporal Changes in the Gut Microbiome of Pediatric Ulcerative Colitis Patients Are Linked to Disease Course [Text] / M. Schirmer, L. Denson, H. Vlamakis [et al.] // *Cell Host Microbe.* – 2018. – Oct. 10, Vol. 24(4). – P. 600–610.e4. doi: 10.1016/j.chom.2018.09.009.
146. Corticosteroids modulate angiogenic soluble factors in ulcerative colitis patients [Text] / I.D. Pousa, P.M. Linares, P. Sanz-Cameno [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2011. – Vol. 56, N 3. – P. 871–879.
147. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial [Text] / S.C. Truelove [et al.] // *Br. Med. J.* – 1955. – Vol. 2. – P. 1041–1048.

148. CTLA-4 gene polymorphism regulates CTLA-4 mRNA stability and protein level in patients with ulcerative colitis [Text] / Z.T. Chen, B. Xia, T. Jiang, F. Zhou // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2010. – Dec., Vol. 27(6). – P. 603–609.
149. Decision tree for early introduction of rescue therapy in active ulcerative colitis treated with steroids [Text] / M. Manosa, E. Cabre, E. Garcia-Planella [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2011. – Vol. 17(12). – P. 2497–2502.
150. Defining endoscopic response and remission in ulcerative colitis clinical trials: an international consensus [Text] / L. Vuitton, L. Peyrin-Biroulet, J.F. Colombel [et al.] // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2017. – Mar., Vol. 45(6). – P. 801–813. doi: 10.1111/apt.13948.
151. Diagnosis and treatment of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseasesconsensus of the Austrian IBD Working Party [Text] / C. Gasche, R. Evstatiev, W. Reinisch [et al.] // *Zeitschrift fur Gastroenterologie.* – 2011. – Vol. 49, N 5. – P. 627–632.
152. Disruption of inflammatory signals by cytokine-targeted therapies for inflammatory bowel diseases [Text] / F. Caprioli, R. Caruso, M. Sarra [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2012. – Feb., Vol. 165(4). – P. 820–828.
153. Diversity and distribution of sulphate-reducing bacteria in human faeces from healthy subjects and patients with inflammatory bowel disease [Text] / W. Jia, R.N. Whitehead, L. Griffiths [et al.] // *FEMS Immunology and Medical Microbiology.* – 2012. – Vol. 65, N 1. – P. 55–68.
154. Donor Species Richness Determines Faecal Microbiota Transplantation Success in Inflammatory Bowel Disease [Text] / S. Vermeire, M. Joossens, K. Verbeke [et al.] // *J. Crohns Colitis.* – 2016. – Apr., Vol. 10(4). – P. 387–394. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv203.
155. Dorofeev, A.E. Epidemiology and factors of inflammatory bowel diseases [Text] / A.E. Dorofeev, O.V. Shvets // *Lik Sprava.* – 2014. – Vol. (11). – P.22–29.

156. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease [Text] / J. Halfvarson, C.J. Brislawn, R. Lamendella [et al.] // *Nat. Microbiol.* – 2017. – Feb. 13, Vol. 2. – P. 17004. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.4.
157. Early endoscopic, laboratory and clinical predictors of poor disease course in paediatric ulcerative colitis [Text] / A. Schechter, C. Griffiths, J.C. Gana [et al.] // *Gut.* – 2015. – Vol. 64(4). – P. 580–588.
158. Edwards, F.C. The Course and Prognosis of Ulcerative Colitis [Text] / F.C. Edwards, S.C. Truelove // *Gut.* – 1963. – N 4. – P. 299–315.
159. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial [Text] / S.P. Costello, P.A. Hughes, O. Waters [et al.] // *JAMA.* – 2019. – Jan. 15, Vol. 321(2). – P. 156–164. doi: 10.1001/jama.2018.20046.
160. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial [Text] / J.F. Colombel, R. Panaccione, P. Bossuyt [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Dec. 23, Vol. 390(10114). – P. 2779–2789. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32641-7.
161. Effects of curcumin plus Soy oligosaccharides on intestinal flora of rats with ulcerative colitis [Text] / G. Huang, L. Ye, G. Du [et al.] // *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* – 2017. – Aug. 15, Vol. 63(7). – P. 20–25. doi: 10.14715/cmb/2017.63.7.3.
162. Efficacy and safety of single fecal microbiota transplantation for Japanese patients with mild to moderately active ulcerative colitis [Text] / A. Nishida, H. Imaeda, M. Ohno [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2017. – Apr., Vol. 52(4). – P. 476–482. doi: 10.1007/s00535-016-1271-4.
163. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis [Text] / A.C. Ford, J.P. Achkar, K.J. Khan [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106. – P. 601–616.

164. Elucidating the gut microbiome of ulcerative colitis: bifidobacteria as novel microbial biomarkers [Text] / S. Duranti, F. Gaiani, L. Mancabelli [et al.] // FEMS Microbiol. Ecol. – 2016. – Dec., Vol. 92(12). – pii: fiw191. doi: 10.1093/femsec/fiw191.
165. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases [Text] / J. Cosnes, C. Gower-Rousseau, P. Seksik [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – May, Vol. 140(6). – P. 1785–1794.
166. Erratum: A protein-truncating R179X variant in RNF186 confers protection against ulcerative colitis [Text] / M.A. Rivas, D. Graham, P. Sulem [et al.] // Nat. Commun. – 2016. – Sep. 13, Vol. 7. – P. 12869. doi: 10.1038/ncomms12869.
167. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis [Text] / T. Øresland, W.A. Bemelman, G.M. Sampietro [et al.] // J. Crohns Colitis. – 2015. – Jan., Vol. 9(1). – P. 4–25. doi: 10.1016/j.crohns.2014.08.012.
168. Ex vivo response to mucosal bacteria and muramyl dipeptide in inflammatory bowel disease [Text] / C. Loganes, E. Valencic, A. Pin [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2016. – Nov. 28, Vol. 22(44). – P. 9734–9743.
169. Fecal microbiota transplantation in refractory ulcerative colitis - a case report [Text] / B.D. Moutinho, J.P. Baima, F.F. Rigo [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2019. – Feb., Vol. 47(2). – P. 1072–1079. doi: 10.1177/0300060518821790.
170. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease [Text] / A. Imdad, M.R. Nicholson, E.E. Tanner-Smith [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2018. – Nov. 13, Vol. 11. – P. CD012774. doi: 10.1002/14651858.CD012774.pub2.
171. Feuerstein, J.D. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management [Text] / J.D. Feuerstein, A.S. Cheifetz // Mayo Clin. Proc. – 2014. – Nov., Vol. 89(11). – P. 1553–1563. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.07.002.
172. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution [Text] / H. Huang, M. Fang, L. Jostins [et al.] // Nature. – 2017. – Jul. 13, Vol. 547(7662). – P. 173–178. doi: 10.1038/nature22969.

173. Gadaleta, R.M. Bile acids and colon cancer: Is FXR the solution of the conundrum? [Text] / R.M. Gadaleta, O. Garcia-Irigoyen, A. Moschetta // *Mol. Aspects Med.* – 2017. – Aug., Vol. 56. – P. 66–74.
174. Gallo, G. Surgery in ulcerative colitis: When? How? [Text] / G. Gallo, P.G. Kotze, A. Spinelli // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2018. – Feb.-Apr., Vol. 32–33. – P. 71–78. doi: 10.1016/j.bpg.2018.05.017.
175. Gecse, K.B. Infliximab biosimilar CT-P13 in Crohn's disease [Text] / K.B. Gecse, G.R. D'Haens // *Lancet.* – 2019. – Mar. 28, pii: S0140-6736(18). – P. 32778-8. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32778-8.
176. Gene-gene and gene-environment interactions in ulcerative colitis [Text] / M.H. Wang, C. Fiocchi, X. Zhu [et al.] // *Hum Genet.* – 2014. – May, Vol. 133(5). – P. 547–558. doi: 10.1007/s00439-013-1395-z.
177. Genetic Predictors of Benign Course of Ulcerative Colitis-A North American Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium Study [Text] / U. Kopylov, G. Boucher, M. Waterman // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2016. – Oct., Vol. 22(10). – P. 2311–2316. doi: 10.1097/MIB.0000000000000913.
178. Genome-Wide Association Study Identifies African-Specific Susceptibility Loci in African Americans With Inflammatory Bowel Disease [Text] / S.R. Brant, D.T. Okou, C.L. Simpson [et al.] // *Gastroenterology.* – 2017. – Jan., Vol. 152(1). – P. 206–217.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.032.
179. Genomic architecture of inflammatory bowel disease in five families with multiple affected individuals [Text] / A.B. Stittrich, J. Ashworth, M. Shi [et al.] // *Hum Genome Var.* – 2016. – Jan. 7, Vol. 3. – P. 15060. doi: 10.1038/hgv.2015.60.
180. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults [Text] / C. Mowat, A. Cole, A. Windsor [et al.] // *Gut.* – 2011. – Vol. 60. – P. 571–607.

181. Health-Related Quality of Life and Work-Related Outcomes for Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis and Remission Status Following Short-Term and Long-Term Treatment With Multimatrix Mesalamine: A Prospective, Open-Label Study [Text] / A. Yarlas, G. D'Haens, M.K. Willian [et al.]// *Inflamm. Bowel Dis.* – 2018. – Jan. 18, Vol. 24(2). – P. 450–463. doi: 10.1093/ibd/izx041.
182. High-density mapping of the MHC identifies a shared role for HLA-DRB1*01:03 in inflammatory bowel diseases and heterozygous advantage in ulcerative colitis [Text] / P. Goyette, G. Boucher, D. Mallon [et al.] // *Nat. Genet.* – 2015. – Feb., Vol. 47(2). – P. 172–179. doi: 10.1038/ng.3176.
183. Hindryckx, P. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management [Text] / P. Hindryckx, V. Jairath, G. D'Haens // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Sep. 1.
184. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease [Text] / G. Novak, C.E. Parker, R.K. Pai [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Jul. 21, Vol. 7. – P. CD012351. doi: 10.1002/14651858.CD012351.pub2.
185. Hosseini, S.V. Developing a novel risk-scoring system for predicting relapse in patients with ulcerative colitis: A prospective cohort study [Text] / S.V. Hosseini, A.R. Safarpour, S.A. Taghavi // *Pak. J. Med. Sci.* – 2015. – N 31(6). – P. 1511–1516.
186. IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: acute severe ulcerative colitis – evidence-based consensus statements [Text] / J.H. Chen, J.M. Andrews, V. Kariyawasam [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Jul., Vol. 44(2). – P. 127–144.
187. Ileal pouchanal anastomosis in elderly patients: is there a difference in morbidity compared with younger patients? [Text] / R.A. Pinto, J. Canedo, S. Murad-Regadas [et al.] // *Colorectal. Dis.* – 2011. – Vol. 13. – P. 177–183.

188. Impact of staged surgery on quality of life in refractory ulcerative colitis [Text] / C. Seifarth, L. Börner, B. Siegmund [et al.] // Surg. Endosc. – 2017. – Feb., Vol. 31(2). – P. 643–649. doi: 10.1007/s00464-016-5010-y.
189. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis [Text] / J. Petersson, O. Schreiber, L. Holm [et al.] // American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2011. – Vol. 300, N 2. – P. G327–G333.
190. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease [Text] / G. D'Haens, S. Vermeire, G. Lambrecht [et al.] // Gastroenterology. – 2018. – Apr., Vol. 154(5). – P. 1343–1351. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.004.
191. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study [Text] / I. Cleynen, G. Boucher, L. Jostins [et al.] // Lancet. – 2016. – Jan. 9, Vol. 387(10014). – P. 156–167. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00465-1.
192. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease [Text] / L. Antoni, S. Nuding, J. Wehkamp [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2014. – Feb. 7, Vol. 20(5). – P. 1165–1179.
193. Investigation of the models of trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats [Text] / V. Marinov [et al.] // Trakia Journal of Sciences. – 2015. – Vol. 13, Suppl. 2. – P. 49–54.
194. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: A systematic review and meta-analysis [Text] / T.W. Lee, R.N. Fedorak, S.V. Van Zanten [et al.] // Journal of Crohns & Colitis. – 2012. – Vol. 6, N 3. – P. 267–275.
195. Joo, M. Rectal sparing and skip lesions in ulcerative colitis: a comparative study of endoscopic and histologic findings in patients who underwent proctocolectomy [Text] / M. Joo, R.D. Odze // Am. J. Surg. Pathol. – 2010. – Vol. 34. – P. 689–696.

196. Kedia, S. Management of acute severe ulcerative colitis [Text] / S. Kedia, V. Ahuja, R. Tandon // *World J. Gastrointest Pathophysiol.* – 2014. – N 5(4). – P.579–588.
197. Kotze, P.G. Staging surgery for ulcerative colitis: more than meets the eye [Text] / P.G. Kotze, J. Warusavitarne, A. D'Hoore // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2018. – Jan., Vol. 33(1). – P. 109–110. doi: 10.1007/s00384-017-2904-7.
198. Lee-Kong, S. Ongoing challenges and controversies in ulcerative colitis surgery [Text] / S. Lee-Kong, R.P. Kiran // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 10(2). – P. 187–191. doi: 10.1586/17474124.2016.1121811.
199. Lichtenstein, G.R. Budesonide Multi-matrix for the Treatment of Patients with Ulcerative Colitis [Text] / G.R. Lichtenstein // *Dig. Dis. Sci.* – 2016. – Feb., Vol. 61(2). – P. 358–370.
200. Lin, J. Morphologic findings in upper gastrointestinal biopsies of patients with ulcerative colitis: a controlled study [Text] / J. Lin, B.J. McKenna, H.D. Appelman // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2010. – Vol. 34. – P. 1672–1677.
201. Lukáš, M. Aetiology and pathogenesis of ulcerative colitis. Still more questions than clear answers [Text] / M. Lukáš, M. Bortlík // *Ceska a Slovenska Gastroenterologie a Hepatologie.* – 2011. – Vol. 65, N 2. – P. 56–64.
202. Merga, Y. Mucosal barrier, bacteria and inflammatory bowel disease: possibilities for therapy / Y. Merga, B.J. Campbell, J.M. Rhodes // *Dig. Dis.* – 2014. – Vol. 32(4). – P. 475–483.
203. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery [Text] / Z. Yang, Q. Wu, F. Wang [et al.] // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2012. – Nov., Vol. 36(10). – P. 922–928. doi: 10.1111/ apt.12060.
204. Mindenmark, M. Rulling out IBD estimation of the possible economic effects of preendoscopic screening with F-calprotectin [Text] / M. Mindenmark, A. Larsson // *Clin. Biochem.* – 2012. – Vol. 45. – P. 552–555.

205. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease [Text] / S. De Iudicibus, R. Franca, S. Martelossi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17(9). – P. 1095–1108.
206. Mucosal Barrier Depletion and Loss of Bacterial Diversity are Primary Abnormalities in Paediatric Ulcerative Colitis [Text] / M. Alipour, D. Zaidi, R. Valcheva [et al.] // *J. Crohns Colitis.* – 2016. – Apr., Vol. 10(4). – P. 462–471. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv223.
207. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial [Text] / S. Paramsothy, M.A. Kamm, N.O. Kaakoush [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Mar. 25, Vol. 389(10075). – P. 1218–1228. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4.
208. Narula, N. Management of severe ulcerative colitis [Text] / N. Narula, B. Jharap, J.F. Colombel // *Curr Treat Options Gastroenterol.* – 2015. – Vol.13(1). – P. 59–76.
209. New Frontiers in Genetics, Gut Microbiota, and Immunity: A Rosetta Stone for the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease [Text] / M. Zhou, J. He, Y. Shen [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – 2017. – 8201672. doi: 10.1155/2017/8201672.
210. Novel features of the rat model of inflammatory bowel disease based on 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid- induced acute colitis [Text] / Z. Szalai [et al.] // *Acta Biologica Szegediensis.* – 2014. – Vol. 58(2). – P. 127–132.
211. Novel Therapies and Treatment Strategies for Patients with Inflammatory Bowel Disease [Text] / M. Duijvestein, R. Battat, N. Vande Casteele [et al.] // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* – 2018. – Mar., Vol. 16(1). – P. 129–146. doi: 10.1007/s11938-018-0175-1.
212. NOX1 loss-of-function genetic variants in patients with inflammatory bowel disease [Text] / T. Schwerd, R.V. Bryant, S. Pandey [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2018. – Mar., Vol. 11(2). – P. 562–574. doi: 10.1038/mi.2017.74.

213. Ocular Manifestations in Inflammatory Bowel Disease Are Associated with Other Extra-intestinal Manifestations, Gender, and Genes Implicated in Other Immune-related Traits [Text] / S. Taleban, D. Li, S.R. Targan [et al.] // *J. Crohns Colitis*. – 2016. – Jan., Vol. 10(1). – P. 43–49. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv178.
214. Pectin enhances the effect of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis by delaying the loss of diversity of gut flora [Text] / Y. Wei, J. Gong, W. Zhu [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2016. – Nov. 3, Vol. 16(1). – P. 255.
215. Perše, M. Dextran sodium sulphate colitis mouse model: traps and tricks / M. Perše, A. Cerar // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 2012, Article ID 718617. – P. 1–13.
216. Peterson, L.W. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis / L.W. Peterson, D. Artis // *Nat. Rev. Immunol.* – 2014. – Mar., Vol. 14(3). – P. 141–153.
217. Predicting outcomes in acute severe ulcerative colitis [Text] / N.T. Ventham, R. Kalla, N.A. Kennedy [et al.] // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 9(4). – P. 405–415.
218. Psillos, A.I. Ileal pouch anal anastomosis: an overview of surgery, recovery, and achieving postsurgical continence [Text] / A.I. Psillos, J. Catanzaro // *Ostomy Wound Manage.* – 2011. – Vol. 57(12). – P. 22–28.
219. Ramakrishna, B.S. Natural history of first episode of acute severe colitis [Text] / B.S. Ramakrishna, G. Choudhuri, R. Kochhar // *Trop Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 35, Suppl 1. – P. S9–S11.
220. Randall, J. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications [Text] / J. Randall, B. Singh, B.F. Warren // *Br. J. Surg.* – 2010. – Vol. 97(3). – P. 404–409.
221. Randomised non-inferiority trial: 1600 mg versus 400 mg tablets of mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis [Text] / G.R. D'Haens, W.J. Sandborn, G. Zou [et al.] // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2017. – Aug., Vol. 46(3). – P. 292–302. doi: 10.1111/apt.14164.

222. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis [Text] / V. Bergeron, A. Vienne, H. Sokol [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Nov., Vol. 105(11). – P. 2405–2411.
223. Role of fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease [Text] / I. D'Odorico, S. Di Bella, J. Monticelli [et al.] // *J. Dig. Dis.* – 2018. – Jun., Vol. 19(6). – P. 322–334. doi: 10.1111/1751-2980.12603.
224. Rosenberg, L.N. Efficacy and safety of drugs for ulcerative colitis [Text] / L.N. Rosenberg, M.A. Peppercorn // *Expert Opinion on Drug Safety.* – 2010. – Vol. 9, N 4. – P. 573–592.
225. Ryan, D.P. Surgical options in the treatment of ulcerative colitis [Text] / D.R. Ryan, D.P. Doody // *Semin. Pediatr. Surg.* – 2017. – Dec., Vol. 26(6). – P. 379–383. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.10.001.
226. Seah, D. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis [Text] / D. Seah, P. De Cruz // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Feb., Vol. 43(4). – P. 482–513.
227. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis [Text] / A. Dignass, R. Eliakim, F. Magro [et al.] // *J. Crohns Colitis.* – 2012. – N 6(10). – P. 965–990.
228. Serum concentrations after switching from originator infliximab to the biosimilar CT-P13 in patients with quiescent inflammatory bowel disease (SECURE): an open-label, multicentre, phase 4 non-inferiority trial [Text] / A.S. Strik, W. van de Vrie, J.P.J. Bloemsaat-Minekus [et al.] // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Jun., Vol. 3(6). – P. 404–412. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30082-7.
229. Sidoroff, M. Glucocorticoid sensitivity in inflammatory bowel disease [Text] / M. Sidoroff, K.L. Kolho // *Ann. Med.* – 2012. – Vol. 44(6). – P. 578–587.
230. Single Delivery of High-Diversity Fecal Microbiota Preparation by Colonoscopy Is Safe and Effective in Increasing Microbial Diversity in Active Ulcerative Colitis [Text] / V. Jacob, C. Crawford, S. Cohen-Mekelburg [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2017. – Jun., Vol. 23(6). – P. 903–911. doi: 10.1097/MIB.0000000000001132.

231. Specific members of the predominant gut microbiota predict pouchitis following colectomy and IPAA in UC [Text] / K. Machiels, J. Sabino, L. Vandermosten [et al.] // *Gut*. – 2017. – Jan., Vol. 66(1). – P. 79–88. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309398.
232. Sulphate-reducing bacteria from ulcerative colitis patients induce apoptosis of gastrointestinal epithelial cells [Text] / C.M.L.M. Coutinho, R. Coutinho-Silva, V. Zinkevich [et al.] // *Microb. Pathog.* – 2017. – Nov., Vol. 112. – P. 126–134. doi: 10.1016/j.micpath.2017.09.054.
233. Surgical and medical treatment in patients with acute severe ulcerative colitis [Text] / R. Fornaro, M. Caratto, G. Barbruni [et al.] // *Dig. Dis.* – 2015. – N 16(10). – P. 558–567.
234. Surgery versus surveillance in ulcerative colitis patients with endoscopically invisible low-grade dysplasia: a cost-effectiveness analysis [Text] / B. Parker, J. Buchanan, S. Wordsworth [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2017. – Dec., Vol. 86(6). – P. 1088–1099. doi: 10.1016/j.gie.2017.08.031.
235. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis [Text] / E.J. Mao, G.S. Hazlewood, G.G. Kaplan [et al.] // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2017. – Jan., Vol. 45(1). – P. 3–13. doi: 10.1111/apt.13847.
236. The inflammatory bowel disease live interinstitutional and interdisciplinary videoconference education (IBD LIVE) series [Text] / M.D. Regueiro, J.B. Greer, D.G. Binion [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2014. – Oct., Vol. 20(10). – P. 1687–1695. doi: 10.1097/MIB.0000000000000187.
237. The prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in inflammatory bowel disease patients in remission [Text] / D.R. Hoekman, J. Zeevenhooven, G.R. D'Haens [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Sep. – Vol. 29(9). – P. 1086–1090. doi: 10.1097/MEG.0000000000000921.

238. The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity More Accurately Reflects Clinical Outcomes and Long-term Prognosis than the Mayo Endoscopic Score [Text] / K. Ikeya, H. Hanai, K. Sugimoto [et al.] // J. Crohns Colitis. – 2016. – N 10(3). – P. 286–295.
239. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders [Text] / F. Magro, P. Gionchetti, R. Eliakim [et al.] // J. Crohns Colitis. – 2017. – Jun. 1, Vol. 11(6). – P. 649–670. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
240. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis [Text] / W.J. Sandborn, C. Su, B.E. Sands [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2017. – May 4, Vol. 376(18). – P. 1723–1736. doi: 10.1056/NEJMoa1606910.
241. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology [Text] / M.S. Silverberg, J. Satsangi, T. Ahmad [et al.] // Can. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 19, Suppl A. – P. 5–36.
242. Travis, S.P. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? [Text] / S.P. Travis, L. Dinesen // Pract. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 30. – P. 17–20.
243. Triantafillidis, J.K. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease [Text] / J.K. Triantafillidis, E. Merikas, F. Georgopoulos // Drug Design, Development and Therapy. – 2011. – Vol. 5. – P. 185–210.
244. Truelove, S.C. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis [Text] / S.C. Truelove, C.P. Willoughby, E.G. Lee // Lancet. – 1978. – Vol. 2(8099). – P. 1086–1088.
245. Ulcerative colitis-associated hospitalization costs: a population-based study [Text] / S. Coward, S.J. Heitman, F. Clement [et al.] // Can. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – № 29(7). – P. 357–362.

246. Ulcerative colitis [Text] / R. Ungaro, S. Mehandru, P.B. Allen [et al.] // Lancet. – 2017. – Apr. 29, Vol. 389(10080). – P. 1756–1770. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2.
247. Ulcerative Colitis: Shifting Sands [Electronic resource] / G.R.A.M. D'Haens, J.O. Lindsay, R. Panaccione [et al.] // Drugs R & D. – 2019. – Mar. 2. doi: 10.1007/s40268-019-0263-2. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30827006> . – Title screen. (Date of access: 18.02.2019).
248. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy [Text] / E.M. Burns, A. Bottle, P. Aylin [et al.] // Br. J. Surg. – 2011. – Vol. 98. – P.408–417.