

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Степина Екатерина Александровна

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ
И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
профессор Хлынова Ольга Витальевна

Пермь - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Современные представления о воспалительных заболеваниях кишечника	12
1.2. Сосудистый эндотелий как самостоятельная система	19
1.3. Эндотелиальная дисфункция при воспалительных заболеваниях кишечника: причина или следствие	27
Глава 2. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Объем наблюдения. Дизайн исследования.....	34
2.2. Клиническая характеристика пациентов	35
2.3. Материалы и методы исследования	45
2.3.1. Общеклиническое обследование	48
2.3.2. Определение маркеров эндотелиальной дисфункции.....	50
2.4. Методы статистической обработки данных	52
Глава 3. ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА	55
3.1. Особенности эндотелиальной дисфункции у пациентов с болезнью Крона	55
3.2. Особенности эндотелиальной дисфункции у пациентов с язвенным колитом	69
3.3. Сравнительная характеристика эндотелиальной дисфункции при болезни Крона и язвенном колите	84

Глава 4. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЛИЦ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА	90
4.1. Маркеры эндотелиальной дисфункции как критерии тяжести атаки при болезни Крона	90
4.2. Маркеры эндотелиальной дисфункции как критерии тяжести атаки при язвенном колите	95
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	100
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БК – болезнь Крона

БхАК – биохимический анализ крови

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВЭФ – васкуло-эндотелиальный фактор

ДЭЦ – десквамированные эндотелиоциты

ИЛ – интерлейкины

МАУ – микроальбуминурия

ОАК – общеклинический анализ крови

СО – слизистая оболочка

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ФВ – фактор Виллебранда

ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭТ-1 – эндотелин-1

ЯК – язвенный колит

ASCA – антитела к клеточной стенке *Saccharomyces cerevisiae*

Ig A, M, G – иммуноглобулины A, M, G

NO – оксид азота

NOS – NO-синтаза

pANCA – антитела к перинуклеарному нейтрофильному антигену

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Актуальность проблемы воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), таких как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), обусловлена их высокой медицинской и социальной значимостью. Об этом свидетельствует широкая распространенность заболеваний среди лиц молодого возраста, большое число осложнений и внекишечных проявлений, рецидивирующее течение с длительной и стойкой утратой трудоспособности, а также высокая частота смертельных исходов [3, 7, 44, 69].

Согласно последним эпидемиологическим исследованиям, встречаемость ВЗК в мире имеет широкие колебания, при этом максимальные значения отмечены в странах Европы, Северной Америке и Канаде. По данным разных авторов распространенность ЯК в экономически развитых странах составляет от 21 до 268 случаев, а БК от 9 до 199 случаев на 100 тыс. населения [16, 87]. В нашей стране данные показатели значительно ниже. Так, распространенность ЯК составляет 20,4 на 100 тыс. населения, тогда как БК - 3,7 на 100 тыс. населения [63, 69, 89]. В отношении БК отмечается более высокий прирост заболеваемости за последние 20 лет, что, возможно, связано с улучшением диагностики, а также разработкой современных диагностических критериев [16, 63].

На сегодняшний день нет единого мнения об этиологии и патогенезе данных заболеваний, несмотря на многолетнюю историю изучения проблемы [69]. Считается, что основными предрасполагающими факторами развития ЯК и БК являются курение, стресс, недостаточность физической активности, а также условия окружающей среды [68, 80, 132]. Неизменно мнение ученых о роли генетической предрасположенности, особенно когда речь идет о БК [80, 147, 179]. Не вызывает сомнений, что в основе развития ВЗК лежат и изменения в иммунной системе организма с дисбалансом цитокиновой регуляции, приводящие к активации Т- и В-клеток, макрофагов и запуску аутоиммунных механизмов [16,

34, 140]. Ещё одним патогенетическим звеном является нарушение толерантности слизистой оболочки (СО) кишечника, при котором комменсальная микрофлора выступает в роли аутоантигена [57, 68, 92].

В настоящее время роль эндотелия хорошо изучена при различных заболеваниях. Многочисленные исследования доказывают, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является фактором риска развития сердечно-сосудистых болезней, а именно атеросклероза, артериальной гипертензии [10, 66, 167]. Кроме того, немаловажная роль принадлежит ЭД в развитии осложнений сахарного диабета и бронхо-легочной патологии [19, 189]. Также известно, что эндотелий принимает участие в становлении ряда гастроэнтерологических заболеваний, таких как панкреатит, язвенная болезнь, гепатит, патология билиарной системы [1, 25, 76, 78]. Однако, несмотря на значимые открытия в этой области, до сих пор нет единого мнения о роли сосудистого эндотелия в развитии и прогрессировании ВЗК [9].

В отдельных исследованиях было установлено, что у пациентов с ВЗК имеются нарушения регуляции функции эндотелия, которые оказывают непосредственное влияние на формирование заболевания. Рядом ученых были проведены клинические работы, в которых доказано, что обострение ЯК и БК ассоциировано с микрососудистыми нарушениями, характеризующимися уменьшением капиллярного кровотока и повышением проницаемости сосудов [45, 56]. Перечисленные изменения, прежде всего, затрагивают систему гемостаза, а конкретно, формируется сдвиг в сторону гиперкоагуляции [190]. Кроме того, подобные нарушения находят свое отражение и в повреждении стенки клубочкового аппарата почек, что в свою очередь приводит к повышенной экскреции альбумина с мочой. Поэтому именно микроальбуминурия (МАУ) в настоящее время является общепризнанным доказанным ранним признаком дисфункции эндотелия [189]. Однако, в проанализированных нами литературных источниках, сведения по оценке показателя МАУ у пациентов с ЯК и БК отсутствуют.

Существует мнение, что больные ВЗК имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий, атеросклеротических изменений сосудов, а также тромбоэмболических осложнений [102, 131, 176, 186, 188]. Однако, в проведенном исследовании Osterman M.T. et al. было отмечено, что частота случаев инфаркта миокарда у пациентов с ВЗК не выше, чем в популяции [161]. Поэтому дискуссия о том, являются ли пациенты с БК и ЯК группой повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений, остается открытой [195].

Развитие и прогрессирование ВЗК сопряжено со структурно-функциональным ремоделированием сосудов, при этом особая роль отводится васкуло-эндотелиальному фактору роста (ВЭФ). Единичные исследования подтверждают, что повышенные концентрации данного фактора в сыворотке крови коррелируют с активностью ЯК и БК, распространенностью процесса в кишечнике, наличием осложнений, частотой встречаемости колоректального рака, а также поздним ответом на консервативную терапию [65, 117, 143].

Таким образом, изучение роли ЭД при ВЗК остается актуальной проблемой современной медицины, так как проведенные на сегодняшний день исследования касающиеся определения маркеров ЭД при БК и ЯК немногочисленны и не позволяют сформировать единого мнения по данному вопросу, а изучение особенностей состояния сосудистого эндотелия до сих пор является перспективным направлением для лабораторной диагностики ряда заболеваний, в том числе и ВЗК.

Изложенные выше позиции послужили предпосылкой для формирования цели и задач настоящего исследования.

Цель исследования

Изучить состояние эндотелия у больных с воспалительными заболеваниями кишечника и определить диагностическую значимость маркеров эндотелиальной дисфункции в течении и прогрессировании данных заболеваний.

Основные задачи исследования

1. Изучить состояние эндотелиального монослоя у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом.
2. Оценить особенности эндотелиальной дисфункции в зависимости от клинико-эндоскопического варианта заболевания.
3. Изучить особенности иммуно-воспалительного ответа у больных ВЗК и его связь с функциональным состоянием эндотелия.
4. Определить диагностическую значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у лиц с болезнью Крона и язвенным колитом.

Научная новизна исследования

Расширено представление о патогенезе воспалительных заболеваний кишечника с определением значимости дисфункции эндотелия и системного воспаления в развитии тяжелых, распространенных и осложненных форм заболеваний. Доказано, что болезнь Крона является заболеванием с более выраженной степенью изучаемых патологических явлений.

Впервые продемонстрирована диагностическая ценность таких маркеров дисфункции эндотелия как васкуло-эндотелиальный фактор роста, десквамированные эндотелиоциты и микроальбуминурия при оценке степени тяжести воспаления с выделением приоритетных критериев для различных фенотипов воспалительных заболеваний кишечника.

Доказана взаимосвязь дисфункции эндотелия и системного воспаления при язвенном колите и болезни Крона.

Впервые созданы математические модели, включающие совокупность показателей дисфункции эндотелия и системного воспаления для верификации тяжести атаки заболеваний.

Практическая значимость

Определены дополнительные критерии для оценки тяжести воспаления, распространенности процесса повреждения и осложненного течения воспалительных заболеваний кишечника, что представляет собой комбинацию маркеров дисфункции эндотелия (ВЭФ, ДЭЦ, МАУ) и системного воспаления (СОЭ, СРБ, ФНО-а). При этом для болезни Крона и язвенного колита данные маркеры имеют свои диагностические особенности.

Такие показатели дисфункции эндотелия как ВЭФ, ДЭЦ и МАУ могут быть использованы в практической гастроэнтерологии и колопроктологии для своевременной оценки тяжести атаки и определения оптимальной лечебной тактики.

Для повышения диагностической точности тяжести атаки заболевания, а также в случаях, когда общепризнанные критерии не являются убедительными, для больных болезнью Крона и язвенным колитом предложено использовать математические модели оценки тяжести воспаления, полученные с помощью метода множественной регрессии.

Положения, выносимые на защиту

1. Воспалительные заболевания кишечника характеризуются формированием эндотелиальной дисфункции, степень которой зависит от клинико-эндоскопического варианта болезни.
2. У пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона маркеры системного воспаления находятся в абсолютной взаимосвязи с показателями дисфункции эндотелия, а их комбинации могут выступать в качестве критерия тяжести атаки заболевания.
3. Математические модели, построенные с помощью метода множественной регрессии, могут быть использованы как способ оценки тяжести воспаления при язвенном колите и болезни Крона с высокой диагностической точностью.

Внедрение в практику

Полученные результаты диссертационной работы внедрены в работу отделения гастроэнтерологии ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница» и ООО «Медицинский центр «Доверие».

Материалы диссертации также включены в учебные программы кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава Российской Федерации.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава Российской Федерации». Государственный регистрационный номер 115030310059.

Личный вклад автора в исследование

Автором самостоятельно проведен поиск в отечественных и зарубежных источниках по теме диссертации, разработан дизайн исследования, определены основные критерии включения и исключения из исследования. Выбраны лабораторные маркеры для изучения эндотелиальной дисфункции и системного воспаления. У каждого пациента получено информированное согласие на участие в исследовании. Проведен сбор анамнестических данных, объективный осмотр пациентов с последующим решением о включении пациента в работу. Статистическая обработка данных, формирование выводов и заключений проведены автором лично.

Апробация работы и публикации

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены на научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвященной 140-летию проф. С.С. Зимницкого (Казань, 2013), итоговой научной сессии Пермской государственной медицинской академии (Пермь, 2013), итоговых

научных сессиях Пермского государственного медицинского университета (Пермь, 2015, 2016), XVIII международной научной конференции «Онкология XXI века» (Пермь, 2014), Республиканской научно-практической конференции «Терапия. Соблюдая и развивая традиции Российской медицины» (Казань, 2014, 2016), научно-практической конференции на иностранных языках с международным участием (Пермь, 2015).

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них – 5 в рекомендованных ВАК изданиях. Получено две приоритетные справки на изобретение: «Способ диагностики тяжести атаки у пациентов с язвенным колитом» № 2015-145-919 от 26.10.2015, «Способ диагностики тяжести атаки у пациентов с болезнью Крона» № 2015-145-965 от 26.10.2015.

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр госпитальной терапии, поликлинической терапии, эндокринологии и клинической фармакологии, скорой медицинской помощи факультета дополнительного профессионального образования, факультетской терапии №1, пропедевтики внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол заседания № 9/2 от 07 июня 2016 года).

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке, объемом 136 страниц машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 207 источников, из которых 78 – отечественных и 129 – зарубежных. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 27 рисунками.

Получено разрешение локального этического комитета ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России на проведение научного исследования с участием человека (протокол №3 от 25 марта 2014 года).

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о воспалительных заболеваниях кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) - язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Данная группа заболеваний представляет собой важную социально-экономическую и медицинскую проблему [7, 16, 63]. Интерес к данной проблеме объясняется ещё и тем, что, несмотря на многолетнюю историю изучения, до сих пор нет единого мнения об этиологии и патогенезе БК и ЯК [16].

В настоящее время под ЯК понимается хроническое заболевание, характеризующееся иммунным воспалением слизистой оболочки толстой кишки. Особенностью повреждения является диффузный характер воспаления с облигатным поражением прямой кишки [55, 71, 111].

БК представляет собой хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неизвестной этиологии, которое характеризуется трансмуральным, сегментарным гранулематозным воспалением, с развитием системных проявлений и осложнений [16, 18, 54, 71]. Заболевание было описано В.В. Crohn, L. Ginsberg, G.D. Oppenheimer в 1932, авторами было представлено 14 случаев БК с локализацией патологического процесса в терминальном отделе подвздошной кишки [54]. Особенностью заболевания является трансмуральный характер поражения, при котором в патологический процесс вовлекается не только толстый кишечник, но и весь пищеварительный тракт - от ротовой полости до анального канала. Тогда как при ЯК воспаление является локальным и ограничено пределами слизистой оболочки (СО) толстой кишки [71, 80, 197].

В России и в мире в последнее время отмечена тенденция к росту заболеваемости ВЗК. Так, частота вновь выявленных случаев ЯК в экономически развитых странах составляет 5-20 в год, а БК – 5-15 в год на 100 тыс. населения. Распространенность ЯК по данным разных авторов составляет от 21 до 268 случаев, а БК от 9 до 199 случаев на 100 тыс. населения, при этом максимальные

значения отмечены в странах Европы, Северной Америки и Канаде [16, 87]. ВЗК – это проблема социально развитых стран. Большинство заболевших – это городские жители [7].

По данным эпидемиологических исследований проведенных в нашей стране, распространенность ЯК составляет 20,4 на 100 тыс. населения, а БК 3,7 на 100 тыс. населения [89]. Особенностью течения ВЗК в регионах России является наличие тяжелых осложненных форм заболевания с высокой летальностью, что обусловлено поздней диагностикой патологического процесса [13, 64]. Так, по данным Никулина И.В. (1997) диагноз ЯК в основном устанавливался в течение 3-12 лет от дебюта заболевания и лишь у 25% больных диагноз был выявлен в течение первого года, при этом осложнения развивались у 29% пациентов. Тогда как, при верификации диагноза БК в течение трех лет, частота осложнений составляла от 55 до 100% [44].

Большая часть заболевших - лица молодого трудоспособного возраста, их средний возраст составляет 20-35 лет. Однако в 30-50% случаев ВЗК может манифестировать и в детском возрасте, и значительно реже у пожилых людей [16, 63, 80]. Существует мнение, что ЯК чаще встречается у мужчин, а БК - у женщин, хотя при оценке заболеваемости гендерные особенности не были доказаны [7, 63].

Социальная значимость проблемы обусловлена высокой летальностью. Так, в США, Великобритании и странах Европы уровень смертности при ВЗК составляет 6 случаев на 1 млн. населения [80]. Наиболее высокий уровень летальности отмечается у пожилых людей и лиц, перенесших колэктомия в анамнезе [16, 91].

На сегодняшний день известно, что пациенты с ЯК и БК имеют высокий риск развития колоректального рака, который увеличивается пропорционально длительности заболевания [150]. В когортном исследовании, проведенном в Дании, было установлено, что у пациентов с ВЗК уровень смертности на 50% выше, чем в популяции. При этом летальность от колоректального рака занимает лидирующую позицию [134].

Несмотря на многочисленные исследования последних лет, этиология ВЗК остается неизвестной. На сегодняшний день ЯК и БК считаются многофакторными заболеваниями, возникающими в результате комбинированного влияния факторов внешней среды, различных генетических нарушений, качественного и количественного изменения состава кишечной микрофлоры, а также неспецифического иммунного воспаления СО кишки [97, 125, 169, 179]. Однако ни один из перечисленных факторов самостоятельно не может вызвать воспалительный процесс в кишечнике и лишь их сочетание приводит к развитию ЯК и БК [166, 184].

Считается, что триггерными факторами возникновения ВЗК являются эмоциональный стресс, недостаток физической активности, условия окружающей среды, избыточная масса тела, инфицированность *Helicobacter pylori* [68, 80, 120, 132]. Чрезмерное употребление богатой жирами и полиненасыщенными жирными кислотами пищи, так называемый «западный» вариант диеты способствует возникновению ВЗК, тогда как употребление продуктов растительного происхождения препятствует развитию заболевания [103, 119]. Существует мнение, что употребление изотретиноина (витамина А) также повышает риск ВЗК [116].

Вопрос о роли курения при ВЗК является дискуссионным. Ряд авторов считают, что табакокурение повышает риск развития и ухудшает прогноз при БК, тогда как при ЯК этот факт может оказывать протективное действие, что основывается на предположении о способности никотина оказывать защитное действие на СО толстой кишки у лиц, имеющих предрасположенность к ЯК [103, 136, 198]. В то же время, результаты мета-анализа Mahid et al. (2006) показали связь негативного характера между курением и риском развития ЯК [152].

В последние годы в литературе все чаще упоминается о генетической детерминации при данной группе заболеваний, в частности при БК. Так, 20% больных ВЗК имеют родственников первой линии родства. У лиц с наследственной отягощенностью риск развития заболевания значительно выше, чем в общей популяции [120, 170]. В своем исследовании Brant S.R. (2011)

установил, что у лиц с отягощенной наследственностью частота возникновения ЯК и БК выше в 2 и 4 раза соответственно [95]. Кроме того, в ряде исследований выявлена высокая конкордантность у монозиготных близнецов с БК, которая составляет 45-50%, тогда как при ЯК данная тенденция прослеживается лишь в 5-14% [68, 179]. На сегодня обнаружено более 100 генов ответственных за развитие ЯК и БК [119]. Сравнительно недавно исследователи определили мутацию в гене NOD2 / CARD15, расположенном на хромосоме 16 (16q12). Данный генетический дефект обуславливает двадцатикратное увеличение вероятности развития БК [80, 147].

Неизменно мнение многих ученых о роли иммунологических нарушений в генезе ВЗК, эти изменения затрагивают практически все звенья иммунной системы кишечника [140]. Доказано, что уровень спонтанной пролиферации В-лимфоцитов у больных значительно выше, чем в контрольной группе. Кроме того, уровень пролиферативной активности В-лимфоцитов при ЯК и БК сопоставим с таковой при других системных аутоиммунных заболеваниях, а именно при ревматоидном артрите и системной красной волчанке [40].

С целью оптимизации диагностики ВЗК многие авторы в своих работах уделяют особое внимание исследованию уровня различных антител. Известно, что у пациентов с осложненным течением ЯК и БК в 20-40% определяются высокие концентрации циркулирующих иммунных комплексов в крови [16]. Наиболее изученными на сегодняшний день являются аутоантитела к кишечным бактериям, к ним относятся антитела к перинуклеарным нейтрофильным антигенам (pANCA) и манановому полисахариду клеточной стенки *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Многочисленными исследованиями установлено, что наличие pANCA ассоциировано с ЯК, а ASCA с БК. В настоящее время перечисленные маркеры используются для дифференциальной диагностики этих заболеваний, которые, как известно, часто имеют схожую клиническую картину. Кроме того, высокие титры pANCA и ASCA нередко свидетельствуют об агрессивном течении ВЗК, высокой частоте осложнений и системных проявлений, а также развитию резистентности к консервативной терапии [33, 112].

В последние годы открыты новые классы аутоантител к гликанам бактерий: anti-chitobioside carbohydrate antibodies (ACCA), anti-laminaribioside carbohydrate antibodies (ALKA) и anti-mannobioside carbohydrate antibodies (AMCA). Доказано, что данные антитела обладают более высокой чувствительностью и специфичностью при БК по сравнению с ASCA, что составляет, соответственно, 77,4 и 99,6% [72, 112, 113]. Кроме того, данные антитела выявляются в 40% случаев, при отрицательных pANCA и ASCA [16].

Существуют сведения, что у 75% больных ЯК и у 25% - с БК определяются антиэпителиальные антитела к тропомиозину, а также антиэндотелиальные антитела [57].

В настоящее время доказано, что в основе иммунологических нарушений у больных ВЗК лежит дисбаланс между провоспалительными и воспалительными цитокинами СО кишки, а также нарушение соотношения иммуноглобулинов крови [34]. Дисглобулинемия заключается в снижении уровня IgA и IgM, и увеличении концентрации IgG, степень выраженности данных изменений напрямую зависит от активности ЯК и БК [43]. По мнению ряда авторов, решающее значение в развитии ВЗК принадлежит снижению концентрации IgA в кишечном соке, в результате чего возникает синдром избыточного бактериального роста (СИБР), что в итоге приводит к развитию локального воспаления [12, 163].

Немаловажная роль отводится IgG, который секретируется плазматическим клеткам СО толстой кишки и продуцирует металлопротеиназы (ММП). Повышенный уровень ММП приводит к деструкции базальной мембраны кишечника, тем самым ухудшая течение ВЗК. Было выявлено, что ММП-3 обнаруживался в большом количестве вокруг язв толстой кишки при гистохимическом исследовании [8, 16, 96, 164].

Существует также и иная иммунологическая концепция возникновения ВЗК, которая содержит объяснение формирования патологического каскада воспаления в виде нарушения фагоцитарной активности, повышенной продукции цитокинов, что в дальнейшем и определяет особенности течения ЯК и БК [30,

178]. Так отмеченные провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18, ФНО-альфа, интерферон-гамма, запускают цитотоксические реакции у больных ВЗК. Принято считать, что самым мощным провоспалительным цитокином является ФНО-альфа, который инициирует иммунный ответ в виде реакции гиперчувствительности замедленного типа и активирует макрофаги, т.е. является ключевым звеном в воспалительном процессе при ВЗК [30, 70, 151]. Группу противовоспалительных цитокинов составляют ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13, ИЛ-17, эндогенные антагонисты рецепторов ИЛ-1, трансформирующий ростовой фактор-бета [147].

В современной литературе активно обсуждается микробиологическая концепция развития ВЗК. Так, *Mycobacterium paratuberculosis*, *Clostridium difficile*, *Pseudomonas fluorescens*, энтеропатогенные *E. Coli* рассматривались в качестве возможных этиологических факторов ЯК и БК [83, 88, 173, 201]. Среди вирусных агентов выделяют вирусы Эпштейна-Барр, краснухи, простого герпеса, а также цитомегаловирусную инфекцию [138, 139, 177].

Известно, что иммунной системе кишечника принадлежит непосредственная роль в регуляции состава кишечной микрофлоры, защите от чужеродных агентов, поддержании иммунного гомеостаза за счет продукции эндогенных антимикробных факторов [106, 114]. Если кишечный эпителий представляет собой механический барьер на пути проникновения бактерий, то кишечная микрофлора исполняет роль биологического барьера [193]. Эволюционно сложилось, что СО кишечника способна распознавать собственную микрофлору от патогенной. При ВЗК эта способность утрачивается и возникает патологический ответ на нормальную микрофлору. Так, нарушение толерантности СО кишечника к нормальной микрофлоре, а также бесконтрольная продукция антител к кишечной стенке, запускают воспалительный процесс [16, 57, 92, 122, 200]. При этом комменсальная микрофлора, которая в физиологических условиях не приносит вреда, приобретает роль аутоантигенов [68, 122].

Изменения также захватывают кишечные нервные волокна, что влечет увеличение экспрессирующих рецепторов TLR-2 и TLR-4 в 2,5 и 5 раз, кроме того в дендритных клетках увеличивается выработка провоспалительных цитокинов [16, 202].

Таким образом, современные представления о патогенезе ВЗК позволили разработать новые аспекты диагностики данной группы заболеваний.

Согласно последним клиническим рекомендациям по диагностике и лечению взрослых пациентов с ЯК и БК значительная роль в диагностике ВЗК принадлежит инструментальным методам исследования: фиброколоноскопии (ФКС) или ректороманоскопии (RRS), с последующим гистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки, рентгеноконтрастному исследованию кишечника [4, 54, 55, 72].

Изучение вопроса лабораторно-инструментальных данных и клинического течения ВЗК, имеет большое значение для оценки активности заболевания и решения вопросов прогноза. В последние годы для определения активности заболевания используют расчет индекса Беста (или CDAI) при БК и Truelove при ЯК. Нужно отметить, что перечисленные индексы основаны, главным образом, на оценке клинической картины болезни и не позволяют объективно оценить характер воспаления кишечника.

На сегодняшний день для определения активности воспаления при ВЗК в нашей стране используют определение СОЭ и уровень СРБ. Однако, перечисленные показатели не являются специфичными и могут быть повышены при бактериальных и вирусных инфекциях, других аутоиммунных заболеваниях [3, 61].

Современные представления о патогенезе, позволили разработать новые серологические методы диагностики, к ним относятся определение в кале уровня альфа 1-антитрипсина, нейтрофильной эластазы, интерлейкина-1 β , ФНО-альфа.

ФНО-альфа играет ключевую роль в развитии воспаления при ВЗК, запускает синтез других цитокинов, увеличивает проницаемость эндотелиального слоя, что в свою очередь приводит к увеличению миграции лейкоцитов,

нейтрофилов, макрофагов [50, 85]. Биологическая терапия, включающая применение моноклональных антител, является новым перспективным направлением в лечении пациентов с ЯК и БК [199].

Большое значение на сегодняшний день придается определению уровня фекального кальпротектина. Он представляет собой белок, который содержится в нейтрофильных гранулоцитах, макрофагах и моноцитах. Доказано, что уровень кальпротектина у больных с ЯК и БК коррелирует с тяжестью заболевания, эндоскопической и гистологической активностью процесса. Кроме того, оценка его концентрации служит дифференциальным критерием между воспалительными и функциональными заболеваниями кишечника [61, 144, 127, 196].

Считается, что неинвазивные методики обладают высокой специфичностью и могут использоваться как для диагностики, так и для динамического наблюдения за данной группой пациентов [42, 127, 144].

Таким образом, ВЗК являются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии. Ключевые моменты этиологии и патогенеза при данной группе болезней достаточно хорошо изучены. Несмотря на разработку клинических рекомендаций по ведению подобных пациентов, дискуссионным остается вопрос относительно определения степени активности процесса, а также прогноза заболевания. Этот факт является основанием для поиска новых методов оценки тяжести атаки у больных с БК и ЯК.

1.2. Сосудистый эндотелий как самостоятельная система

Впервые роль эндотелия была обозначена в работе Furchgott и Zawadzki в 1980 году, где было продемонстрировано изменение сосудистого тонуса в ответ на введение ацетилхолин. Авторы охарактеризовали эндотелий как «эндокринный орган» сердечно-сосудистой системы [121].

Многочисленными исследованиями было доказано, что эндотелий выстилает все системы человеческого организма, продуцирует множество вазоактивных

веществ и регулирует сосудистый гомеостаз. Таким образом, эндотелию принадлежит важнейшая метаболическая функция, заключающаяся в регуляции вазомоторного тонуса, проницаемости сосудов, адгезии тромбоцитов, лейкоцитов, роста сосудов, а также сохранение реологических свойств крови [67, 98, 137].

Эндотелиоциты секретируют две группы вазоактивных веществ, к ним относятся вазодилататоры и вазоконстрикторы. Вазодилататорами являются оксид азота (NO), простаглицлин, эндотелий-зависимый фактор гиперполяризации (EDHF), а также простагландин E2. К вазоконстрикторам относятся эндотелин-1, ангиотензин-II, серотонин, гепарин, факторы роста эндотелия [26, 59, 137]. В настоящее время под эндотелиальной дисфункцией (ЭД) понимается дисбаланс между вазодилататорами и вазопрессорами, в сторону увеличения последних [20, 187]. Описано четыре формы эндотелиальной дисфункции: ангиогенная, вазомоторная, тромбофилическая и адгезивная [26].

В последние годы проведено большое количество исследований, показывающих взаимосвязь между нарушением функции эндотелия и развитием многих заболеваний, в частности сердечно-сосудистой патологии [2, 5, 104, 135]. Доказано, что ЭД является фактором риска развития ишемической болезни сердца, атеросклероза, гипертонической болезни, сахарного диабета, легочной патологии [19, 36, 94, 135, 167].

В современной литературе активно изучается роль ЭД при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Так, в исследовании Загорских Е.Б. (2013) было выявлено, что у пациентов с острым панкреатитом наблюдается повышение концентрации васкуло-эндотелиального фактора роста (ВЭФ) и увеличение количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ). Кроме того, было обнаружено, что уровень ВЭФ коррелирует с частотой развития сепсиса [25]. В ряде работ доказано, что у больных с хроническим гепатитом С и циррозом печени имеет место ЭД, выражающаяся в повышении уровня ДЭЦ и снижении концентрации NO. Так было высказано предположение, что степень ЭД может выступать в качестве прогностического фактора для данных заболеваний [11, 76,

78]. Исследование функции эндотелия у пациентов с язвенной болезнью желудка показало наличие ЭД только при длительном тяжелом течении заболевания [1].

Первым описанным вазоактивным эндотелиальным фактором является простаглицлин, он образуется в эндотелиальных клетках из арахидоновой кислоты под действием различных повреждающих факторов (гипоксии, медиаторов воспаления) [48]. Его вазодилатирующее действие обусловлено увеличением уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в мышечном слое сосудов [15].

Дальнейшее изучение проблемы показало, что большинство известных вазоактивных веществ действуют посредством активации синтеза оксида азота (NO) именно эндотелиальными клетками [15]. На сегодня известно, что NO является самым мощным вазодилатирующим фактором, которому принадлежит основная роль в регуляции тонуса сосудов. Он синтезируется из L-аргинина при помощи фермента NO-синтазы (NOS). Описаны три изофермента NO-синтазы. NOS 1-го типа, или нейрональная, синтезируется в нервной ткани, эпителии кардиомиоцитов, бронхов, скелетной мускулатуре. Основная функция данного изофермента заключается в регуляции нейронной активности и тонуса сосудов, участие в механизмах памяти и болевого раздражения. Второй тип NOS – индуцируемый, синтезируется макрофагами в меньшей степени эндотелиоцитами, гепатоцитами, кардиомиоцитами. NOS 3-го типа (эндотелиальный), уровень изофермента 1-го и 3-го типа регулируется содержанием ионов кальция, при этом NO выделяется в небольшом количестве и принимает непосредственное участие в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления [15, 41, 66]. Индуцируемая форма NOS активирует NO по кальмодулин-независимому пути, под воздействием ацетилхолина, брадикинина, ФНО-альфа. При этом концентрация NO достигает токсического уровня, именно этот путь - пусковой в развитии ЭД [41, 181].

Ещё одним изученным свойством NO является угнетение адгезии и агрегации тромбоцитов, а также снижение активности макрофагов. Этот механизм реализуется посредством активации циклической гуанилатциклазы

(цГМФ) в тромбоцитах и гладкомышечных клетках. Основным механизмом действия цГМФ заключается в активации цГМФ-протеинкиназы и снижении концентрации кальция в цитоплазме гладкой мускулатуры, что в конечном итоге приводит к вазодилатации сосудов [22].

В настоящее время существуют многочисленные данные подтверждающие связь ДЭ с наличием генетических дефектов. Обнаружено, что активность NOS связана с дефектом в геноме эндотелиоцитов [49]. Так, ген NOS 1-го типа расположен в 7-й, NOS 2-го типа - в 12-й и NOS 3-го типа - в 17-й хромосомах [23, 146].

Наиболее изученным на сегодня является вазоконстрикторный эффект эндотелинов (ЭТ). Семейство эндотелинов составляют три изомера - ЭТ-1, ЭТ-2 и ЭТ-3. ЭТ-1 является самым сильным из изученных вазоконстрикторов [79, 130, 172]. Он синтезируется эндотелиоцитами из проэндотелина под воздействием эндотелинпревращающего фермента. Известно, что его синтезу способствуют вазопрессин, инсулиноподобный фактор роста, аргинин, ангиотензин-II, активные формы кислорода, тромбин, гипоксия, а также повышенное содержание в крови липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) [35]. ЭТ-1 взаимодействует с NO по принципу обратной связи, тем самым регулируя сосудистый тонус. Кроме выраженного вазоконстрикторного действия он обладает инотропными, провоспалительными и митогенными свойствами, регулирует водно-солевой баланс, а также стимулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС) и симпатическую нервную систему [153, 172].

ЭТ-1 оказывает влияние на тонус сосудов и повышает периферическое сопротивление путем активации эндотелин-А и эндотелин-В-рецепторов гладкомышечных клеток сосудов. Взаимодействие с эндотелин-А-рецепторами приводит к ингибированию NO и развитию вазоконстрикторного эффекта, тогда как при взаимодействии с эндотелин-В-рецепторами развивается противоположный вазодилатирующий эффект [49, 101, 172]. Кроме того, связываясь с кальциевыми каналами посредством G1-протеина, ЭТ-1 усиливает

контракильную функцию последнего [79]. Воздействуя на потенциал-зависимые кальциевые каналы, он активирует фосфолипазу С и А2 [35].

Многочисленные исследования установили роль ЭТ-1 в патогенезе таких заболеваний как артериальная гипертензия, атеросклероз, цереброваскулярные заболевания, ВЗК, сепсис [153, 157, 172].

В последние годы все больше данных о роли РААС в развитии ЭД, основным действующим веществом при этом является ангиотензин II (АГ II) [66, 75]. Он образуется из ангиотензина I под действием ангиотензин превращающего фермента. Будучи мощным вазоконстриктором, АГ II стимулирует рост мышечного слоя сосудов. Известно, что в физиологических условиях он активирует ангиотензиновые рецепторы 1-го типа, расположенные на гладкомышечных клетках и эндотелиоцитах, тем самым усиливает выработку этими клетками ЭТ-1 и как следствие - вазоконстрикцию. А активация ангиотензиновых рецепторов 2-го типа повышает образование мощного вазоконстриктора NO, что в свою очередь приводит к уравниванию сосудистого тонуса. При повреждении эндотелия АТ II ускоряет распад брадикинина. В ответ на недостаточную стимуляцию В2-рецепторов к брадикинину снижается синтез NO. Таким образом, возникает дисбаланс в системе вазоконстрикция-вазодилатация в сторону повышения первой. Ещё одним механизмом действия АТ II является подавление фибринолиза, активация и адгезия лейкоцитов. Посредством стимуляции NADPH-оксидазы, оказывает воздействие на выработку свободных радикалов, тем самым усугубляя ЭД. Все перечисленные изменения обуславливают повышение проницаемости сосудистой стенки, избыточный синтез цитокинов и факторов роста, что еще сильнее усугубляет эндотелиальные нарушения [17, 36, 128].

Повреждение эндотелия сопровождается выбросом в кровоток большого числа гемостатически активных веществ. К ним относятся фактор Виллебранда (ФВ), тромбомодулин, васкуло-эндотелиальный фактор роста (ВЭФ).

ФВ представляет собой мультимерный гликопротеин плазмы. Этот белок накапливается в специфических гранулах эндотелиоцитов – тельцах Вейбеля-

Палада. В экспериментальных условиях было доказано, что ФВ высвобождается из эндотелиальных клеток под воздействием на сосуды кортикостероидов и цитокинов [26, 148]. Его основная роль заключается в регуляции сосудостромбоцитарного гемостаза. В физиологических условиях ФВ не связывается с тромбоцитами, но при повреждении стенки сосуда он обеспечивает адгезию к субэндотелиальному слою сосудистой стенки. Кроме того, он связывается и стабилизирует фактор VIII (антигемофильный глобулин), защищая его от протеолитического разрушения ферментами [133]. Считается, что ФВ взаимодействует первично с коллагеном субэндотелия, что создает необходимые условия для соединения гликопротеина Ib и тромбоцитов, а также запускает дальнейшую активацию тромбоцитарных комплексов IIb/IIIa. Таким образом, увеличение концентрации данного маркера в плазме является предиктором гиперкоагуляции [14, 62, 66]. На сегодня существуют данные, что повышение концентрации ФВ в крови свидетельствуют не только об активности тромбогенеза, но также играют прогностическую роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний [93, 99].

Ещё один показатель структурного повреждения эндотелия – тромбомодулин. Он представляет собой интегральный гликопротеин, по структуре напоминающий рецепторы ЛПНП. Его основная функция – поддержание гемостаза [37]. Тромбомодулин является рецептором эндотелия для тромбина, при этом активированный тромбин совместно с протеинами C и S образует антикоагулянтный комплекс, тем самым тормозя фибринолиз. В нормальных условиях содержание тромбомодулина в плазме крови отсутствует и его появление всегда свидетельствует о повреждении эндотелиального слоя [38, 115].

Известно, что в норме эндотелий сосудов не обладает митотической активностью, но при его повреждении происходит избыточный синтез факторов роста. Тем самым запускается патологический механизм ангиогенеза, сопровождающийся ЭД. К факторам роста эндотелия относятся: васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов (ВЭФ), фактор роста фибробластов, фактор

роста гепатоцитов, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, моноцитарный хемотаксический белок 1 и индуцируемый гипоксией фактор.

ВЭФ является самым мощным стимулятором роста сосудов. Семейство ВЭФ включает в себя ВЭФ-А, ВЭФ-В, ВЭФ-С, ВЭФ-D и плацентарный фактор роста (PlGF). ВЭФ представляет собой гликопротеин, который может состоять из 121, 145, 165, 183, 189, 206 аминокислот. ВЭФ-165 является наиболее изученным и часто встречаемым изомером, кроме того, доказано, что данная форма обладает самой мощной митогенной активностью для эндотелиоцитов [60, 73, 118].

ВЭФ выполняет множество функций на поверхности эндотелиальных клеток. Его основная роль заключается в регуляции ангиогенеза и ремоделирования сосудов. Также ВЭФ индуцирует миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, моноцитов, стимулирует синтез активатора пламиногена и коллагеназы, увеличивает проницаемость сосудов и повышает секрецию ММП [146].

Действие ВЭФ опосредованно через тирозинкиназные рецепторы VEGFR1 (Flt1) и VEGFR2 (KDR; или Flk1). Однако, существует мнение, что VEGFR1 выполняют ингибирующую функцию, связавшись, они подавляют ВЭФ-опосредованную сигнализацию. Поэтому VEGFR2 считается главным рецептором активирующим ВЭФ. Активация синтеза ВЭФ происходит под воздействием гипоксии, онкогенной трансформации, эстрагенов, NO, а также других факторов роста, например, ФНО- α , при этом отмечается изменение концентрации ВЭФ и его рецепторов [73, 118].

Исследования последних лет показали, что ВЭФ принимает непосредственное участие в формировании нестабильных атеросклеротических бляшек, а также развитии сердечно-сосудистых катастроф [73, 158, 206].

Существует мнение, что тромбомодулин и Е-селектин принимают непосредственное участие в развитии ЭД [49]. Было выявлено, что у пациентов с повреждением эндотелия уровень в крови Р-селектина, липопротеида-А и фибриногена выше, чем у практически здоровых лиц [149].

Нарушение целостности эндотелиального слоя и повышение проницаемости сосудистой стенки сопровождаются увеличением адгезии форменных элементов крови к субэндотелиальному слою. Перечисленные изменения приводят к увеличению количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) плазмы [47]. В отдельных исследованиях было установлено, что уровень ДЭЦ может выступать в качестве критерия неблагоприятного течения при осложнениях беременности, развитии перитонита, острой церебральной ишемии, диффузных заболеваниях печени [11, 24, 31, 58].

Общепризнаны косвенные показатели ЭД, их концентрация в крови доказано коррелирует с состоянием эндотелиальных клеток. К ним относятся: СРБ, ФНО- α , ИЛ-8, ЛПНП, гомоцистеин [39]. Известно, что цитокины могут способствовать развитию оксидантного повреждения эндотелиального слоя сосудов напрямую или опосредованно через активацию нейтрофилов. Одним из наиболее сильных цитокинов является ФНО- α . Увеличение концентрации ФНО- α плазмы наблюдается при многих заболеваниях в ответ на повреждение клеток. Его повреждающее действие на эндотелиоциты обусловлено активацией свободных радикалов и индукцией структурного повреждения эндотелия [15, 60]. Ещё одним достаточно изученным цитокином является СРБ, он способен активировать другие цитокины, активировать систему комплемента, а также стимулировать адгезию лейкоцитов на поврежденную стенку эндотелия, тем самым запуская воспалительный каскад [174].

Системная ЭД и повреждение сосудистого эндотелия почек, способствуют потере микроальбумина с мочой. Поэтому микроальбуминурия (МАУ) рассматривается многими авторами как проявление ЭД. На сегодняшний день доказано, что уровень МАУ может отражать ЭД у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, а также определять степень суммарного риска развития осложнений и неблагоприятных исходов при этих заболеваниях. Кроме того, считается, что МАУ является ранним маркером развития ЭД [75].

Таким образом, изучение роли ЭД в развитии и становлении различных заболеваний является актуальной проблемой современной медицины. Повреждение эндотелиального слоя и дисбаланс в системе вазоконстрикция-вазодилатация - это ключевой момент в патогенезе многих болезней. Определение маркеров ЭД представляет перспективным направлением лабораторной диагностики ВЗК.

1.3. Эндотелиальная дисфункция при воспалительных заболеваниях кишечника: причина или следствие

Известно, что в основе развития ЯК и БК лежат иммунные нарушения с повышенной продукцией цитокинов. Дальнейшее прогрессирование заболевания сопровождается нарушением барьерной функции кишечника, а также различными метаболическими расстройствами [9, 18, 69]. Особое значение, на сегодняшний день, придается генетической предрасположенности, с нарушением толерантности СО кишечника к нормальной микрофлоре [92, 120, 170].

Однако, несмотря на многочисленные исследования в этой области, до сих пор нет единого мнения о причине возникновения и механизмах развития данной патологии. Остается до конца неясным, какая же роль отведена сосудистому эндотелию в становлении и прогрессировании ЯК и БК [9].

Также существует мнение авторов, что сосудистые нарушения, такие как снижение перфузии, усиление ангиогенеза, приводят к ухудшению барьерной функции СО кишечника, что играет значимую роль в патогенезе ВЗК [109, 182]. Cromer W.E. et al. (2011) считают, что ЭД является одним из патогенетических моментов развития ВЗК. По их мнению, эндотелий в воспаленных сосудах отличается от такового при физиологических условиях, что проявляется в производстве в повышенных концентрациях воспалительных цитокинов, факторов роста и молекул адгезии [105].

Кроме того доказано, что при длительном течении ВЗК происходит изменение продукции NO эндотелиальными клетками, активация системы

свертывания и увеличение концентрации фибриногена плазмы, в результате развивается дисбаланс свертывающей системы крови со склонностью к гиперкоагуляции [52, 180]. Снижение перфузии сосудов приводит к ишемическим изменениям кишечной стенки, а нарушение реологических свойств крови провоцирует развитие микротромбоза и замедление заживления СО кишечника. Таким образом, происходит формирование «порочного круга» между хроническим воспалением и тромбозом [57]. Подтверждение этому, у больных с ВЗК были обнаружены различные гемостатические нарушения, такие как тромбоцитоз, снижение антикоагулянтной деятельности антитромбина-3, белка-S, активатора тканевого плазминогена и увеличение уровня фибриногена в плазме, что свидетельствует о наличии протромботического процесса в сосудистой стенке [194]. Было доказано, что высокие титры фактора Виллебранда (ФВ) и гомоцистеина у пациентов с ВЗК, коррелируют с выраженностью признаков системного воспаления [160, 190]. ФВ ускоряет начальную адгезию тромбоцитов к сосудистому субэндотелию, что приводит к активации тромбоцитов и тромбозу. Особое значение в этом процессе отводится Р-селектину, который расположен на поверхности тромбоцитов, а также CD42b. CD42b относится к семейству одноцепочечных трансмембранных гликопротеинов, расположенных на поверхности лейкоцитов, и является альфа-субъединицей гликопротеина Ib. Совместно с ФВ, CD42b активирует связывание гликопротеина в комплекс Ib-IX-V, тем самым повышая агрегационную активность тромбоцитов. Кроме того, CD42b принимает участие в активации Т-клеток, т.е. выполняет иммунную функцию [194].

Рядом ученых были также проведены клинические исследования, подтверждающие, что у пациентов с ЯК и БК развиваются нарушения в регуляции функции эндотелия, которые принимают непосредственную роль в патогенезе ВЗК и увеличивают риск сердечно-сосудистых событий в этой популяции пациентов [90, 175, 186, 188]. Так, больные с ВЗК находятся в группе повышенного риска смертности от ишемического инсульта, по сравнению со здоровыми пациентами [84, 124, 159, 207]. В Тайване проведено когортное

исследование, в котором было установлено, что у пациентов с ЯК и БК риск развития тромбоза глубоких вен значительно выше, чем в популяции [102]. Венозные тромбоэмболические осложнения наиболее часто проявляются в глубоких венах нижних конечностей и легочной артерии, реже – тромбоз внутренней сонной и брыжеечной артерий, сосудов головного мозга, тромбоз портальной вены, синдром Бадда-Киари, а также тромбоз вен сетчатки глаза [51, 205]. В исследовании Owczarek D. et al. (2014) было выявлено, что у больных с ВЗК тромбоэмболические осложнения встречаются преимущественно в молодом возрасте и достаточно часто заканчиваются летальным исходом [162]. Кроме того, по данным Merrill A. et. al (2012), пациенты с ВЗК имеют высокий риск тромбоэмболических послеоперационных осложнений, особенно после выполнения внекишечных хирургических вмешательств [155].

Также известно, что в данной группе пациентов чаще наблюдаются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, такие как, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, атеросклероз, а также сахарный диабет [82, 168].

Многочисленными исследованиями доказано, что системное воспаление, всегда присутствующее при ВЗК, увеличивает риск развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [131, 145, 176, 191, 203]. Однако, в ретроспективном когортном исследовании Osterman M.T. et al. (2011) показали, что ВЗК не связаны с повышенным риском развития инфаркта миокарда [161]. Таким образом, дискуссия о том, являются ли пациенты с данной патологией в группе повышенного риска развития сердечно-сосудистых событий, продолжается [195].

В работах, посвященных изучению микроциркуляторных нарушений при ВЗК, были выявлены некоторые особенности. Так доказано, что при ЯК и БК происходит увеличение толщины интима-медиа сонных артерий и замедление опосредованного потока [82, 168]. Кроме того, нарушение сосудистого кровотока, изменение плотности капилляров и повышение их проницаемости напрямую зависит от активности воспалительного процесса в кишечнике [45, 56]. В работе

Бойко Т.И. и соавторов (2010) по результатам исследования уровня эндотелий зависимой вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией было выявлено, что у 80% пациентов с ЯК и БК имелись сосудистые нарушения. В исследовании также было отмечено, что степень данных изменений находилась в прямой зависимости от тяжести атаки заболевания [9].

Установлена роль NO в воспалительных и иммунных поражениях кишечника [29]. Повышенная продукция цитокинов и других биологически-активных веществ, синтезируемых макрофагами и клетками кишечного эпителия, а также активация свободно-радикального окисления, вызывают повреждение кишечной стенки и запускают синтез индуцибельной формы NO, обладающей цитотоксическим действием [142]. Участие NO в развитии ЯК и БК подтверждено в исследовании Menchen L.A. et al. (2001), где показано, что применение блокаторов NO приводит к уменьшению воспалительной реакции в кишечнике [154]. Считается, что определение концентрации NO сыворотки может использоваться для мониторинга активности болезни у пациентов с ВЗК [32, 86, 171]. Группой скандинавских ученых было обнаружено, что при ВЗК происходит активация специфических генов, отвечающих за активность NO. По их мнению, эти гены могут играть ключевую роль в поддержании активности воспалительного процесса в кишечнике [123]. Однако истинное значение NO при ЯК и БК до конца не определено. Так, в работе Звягинцевой Т.Д. и соавторов (2011) обнаружено, что при воспалительном процессе в кишечнике происходит не повышение, а снижение концентрации NO и ослабление механизмов вазодилатации [28].

Изучение роли ЭТ-1 в развитии хронических воспалительных заболеваний кишечника ограничено лишь экспериментальными исследованиями. Известно, что ЭТ-1 является мощным вазоконстриктором, оказывающим свое действие в мезентериальном артериальном русле [156]. Sugimachi M. et al. (2001) установили повреждающее действие ЭТ-1 на слизистую кишечника крыс в экспериментальных моделях [192]. Его механизм действия заключается в активации субъединицы P110 фосфоинозитид-3-киназы (субъединиц типа A и B),

обладающую каталитическими свойствами, в гладкомышечных клетках толстой кишки, тем самым вызывая их сокращение и спазм кишечника. При исследовании уровня ЭТ-1 у больных с хроническими колитами выявлено повышение его концентрации, что свидетельствует о наличии ЭД у таких больных [27]. В отдельных работах установлена связь между степенью активности воспалительного процесса в кишечнике и уровнем ЭТ-1 [126, 129]. Однако, подобные исследования единичны.

В связи с получением новых данных о значительной роли ангиогенеза в развитии ЯК и БК, в последние годы активно стали изучать роль факторов роста эндотелия при этих нозологиях. Отдельные исследования показали, что повышенные концентрации ВЭФ в сыворотке крови у данной категории лиц коррелируют с активностью заболевания [117, 143]. Кроме того, высокий уровень ВЭФ приводит к регрессии нормальных кровеносных сосудов, данный фактор принимает непосредственное участие в развитии такого жизнеугрожающего осложнения ВЗК, как перфорация кишечника [183]. Доказано, что уровень ВЭФ коррелирует и с частотой встречаемости колоректального рака [81]. Считается, что повышение его концентрации в плазме вызывает патологический рост кровеносных сосудов, что снижает эффективность консервативной терапии [110, 141]. На сегодняшний день особое значение отводится плацентарному фактору роста (ПФР), который также служит маркером патологического ангиогенеза, и, возможно, может играть важную роль в патогенезе ВЗК.

Таким образом, открытие факторов роста и определение их роли в развитии ВЗК стало отправной точкой для открытия новых методов лечения данной группы заболеваний. На сегодняшний день идет разработка новых препаратов анти-ВЭФ или анти-ПФР, которые, как полагается, могут быть использованы для лечения больных с ЯК и БК в дополнении к основной базисной терапии [110].

Ещё одной новой терапевтической стратегией в лечении ВЗК является использование молекул, которые регулируют взаимодействие между лейкоцитами и эндотелиальными клетками. На сегодняшний день предложены научно-

обоснованные данные по этим препаратам. К таким препаратам относятся Натализумаб, он блокирует $\alpha 4$ субъединицу и более селективные – Ведолизумаб, AMG 181 (антитела против $\alpha 4\beta 7$) и Утролизумаб (Anti- $\beta 7$) [108].

Исследования последних лет показали, что развитие сосудистых нарушений при ВЗК является генетически обусловленным. Открыт ген NKX2-3, который участвует в регулировании эндотелина-1 и ВЭФ сигнализации эндотелиальных клеток [204].

Считается, что медиаторы воспаления, такие как СРБ, ФНО- α , и интерлейкин-6 (ИЛ-6), концентрация которых повышается при ВЗК, могут влиять на сосудистую динамику [107, 182, 191]. Существуют данные, что именно ФНО- α является ключевым в процессе воспаления при ЯК и БК [44]. Помимо провоспалительного и иммунорегуляторного эффекта, он оказывает прямое действие на сосудистый эндотелий [165]. Под его влиянием происходит блокировка NO-синтазы в эндотелии и активация НАД(Ф)Н-оксидазы, что приводит к повышенной продукции активных форм кислорода, обладающего повреждающим действием на эндотелиоциты [21]. В подтверждение данной теории было показано, что парааортальное введение ФНО- α влечет за собой реакцию эндотелий зависимой вазодилатации [100]. Кроме того, в эксперименте на крысах было представлено, что применение моноклональных антител к данному фактору, характеризуется восстановлением эндотелиальной функции в течение трех суток [21].

Таким образом, эндотелиальной дисфункции принадлежит непосредственная роль в развитии и прогрессировании БК и ЯК. Однако, несмотря на значимые открытия в этой области, до сих пор нет единого мнения о значении сосудистого эндотелия при ВЗК.

Резюме.

ВЗК, такие как БК и ЯК, являются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии. Значимый вклад в развитие и становление данной группы заболеваний вносят генетическая предрасположенность, нарушение иммунологической реактивности, а также влияние экзогенных факторов и

кишечной микрофлоры. При этом изменения сосудистой стенки кишечника, с развитием гиперкоагуляции и повреждением эндотелиоцитов являются доминирующими факторами в развитии и прогрессировании ВЗК. Сегодня известно, что при БК и ЯК наблюдается повышенный уровень маркеров ЭД, а именно NO, эндотелин-1, ВЭФ, ФВ, однако работы, исследовавшие эти изменения единичны. Кроме того, до конца непонятно каким образом перечисленные маркеры коррелируют с тяжестью атаки заболевания и развитием осложнений. Спорным остается вопрос и о риске возникновения сердечно-сосудистых событий у данной группы пациентов.

Таким образом, более детальное изучение эндотелиальной дисфункции может стать новым направлением в стратификации риска прогрессирования и развития осложнений ВЗК.

Глава 2. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Нами проведено простое выборочное открытое одномоментное исследование. Дизайн работы изображен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2. Клиническая характеристика пациентов

Исследование проводилось в период с 2013 по 2015 гг. в отделении гастроэнтерологии ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница» на кафедре госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ.

Для достижения поставленных задач были определены критерии включения и исключения из исследования.

Критерии включения:

- достоверно установленный диагноз ЯК или БК (впервые выявленные и хронические формы в активной стадии);
- возраст от 18 лет.

При наличии следующих критериев пациенты в исследование не включались:

- заболевания, сопровождающиеся эндотелиальной дисфункцией: гипертоническая болезнь, распространенный атеросклероз, острый инфаркт миокарда, нарушение функции почек, сахарный диабет;
- патология свертывающей системы крови: болезнь фон Виллебранда, гемофилия, синдром Бернара-Сулье;
- тяжелая сопутствующая патология: гепатит, печеночная недостаточность, онкологические заболевания, застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, нарушение ритма и проводимости, хроническая болезнь почек, миокардит, тяжелая пневмония (дыхательная недостаточность), сепсис, угрожающие жизни кровотечения, ВИЧ-инфекция;
- прием пациентами препаратов, способных влиять на показатели ЭД (антиагреганты, НПВП, статины, ингибиторы АПФ);
- беременность, период лактации;
- ВЗК в стадии ремиссии.

Все пациенты дали добровольное информированное согласие в соответствии с п. 4.6.1. Приказа № 136 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Министерства здравоохранения Российской Федерации, международными этическими требованиями ВОЗ, а также Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования, 1993).

В работу было включено 65 пациентов, с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). В ходе исследования было сформировано две группы. В первую группу было включено 20 человек с установленным диагнозом болезнь Крона (БК), среди которых было 10 (50%) мужчин и 10 (50%) женщин, их средний возраст составил $35,63 \pm 11,25$ лет. Во вторую группу вошли 45 пациентов с диагнозом язвенный колит (ЯК), из них 27 (60%) мужчин и 18 (40%) женщин, средний возраст $36,76 \pm 10,84$ лет. В исследование включались больные с впервые выявленными формами заболевания, а также с ранее установленным диагнозом ЯК или БК, в период обострения. Все пациенты в группах были сопоставимы по полу (F-критерий, $p=0,39$) и возрасту (t-критерий, $p=0,72$).

С целью определения нормативных значений показателей эндотелиальной дисфункции (ЭД) была сформирована группа сравнения, состоящая из 12 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов с ВЗК и практически здоровых ровесников

Параметры	Пациенты с БК	Пациенты с ЯК	Практически здоровые	p
Количество, n	20	45	12	
Возраст, лет (M±σ)	35,63 ± 11,25	36,76 ± 10,84	32,67±6,53	p ₁₋₂ =0,724 p ₁₋₃ =0,155 p ₂₋₃ =0,200
Пол м/ж, (%)	50/50	60/40	64,3/35,7	p' ₁₋₂ =0,724 p' ₁₋₃ =0,155 p' ₂₋₃ =0,446

Примечание: p – t-критерий; p' – F-критерий

Все пациенты отрицали отягощенную наследственность. Однако, у части больных были выявлены предрасполагающие факторы. Так, в группе с БК 83,3% пациентов начало заболевания связали с погрешностью в диете (33,3%), эмоциональным стрессом (33,3%), с беременностью и родами (16,7%), ранее перенесенной острой кишечной инфекцией (11,1%), а также с оперативным вмешательством (11,1%). В группе с ЯК провоцирующие внешние факторы были выявлены у 68,2% пациентов. Однако их приоритет изменился. Наиболее частыми причинами были нарушения в диете (31,8%), перенесенные кишечные инфекции (31,8), эмоциональный стресс (29,5%), беременность (4,5%) и оперативное вмешательство на кишечнике (2,3%).

При оценке длительности заболевания от момента постановки диагноза было установлено, что в обеих группах средняя длительность заболевания превышала 1 год у 10 пациентов при БК и у 20 - при ЯК. Впервые заболевание было диагностировано у 1 пациента с БК и 7 - при ЯК. Характеристика пациентов в зависимости от длительности заболевания представлена на рисунке 2.

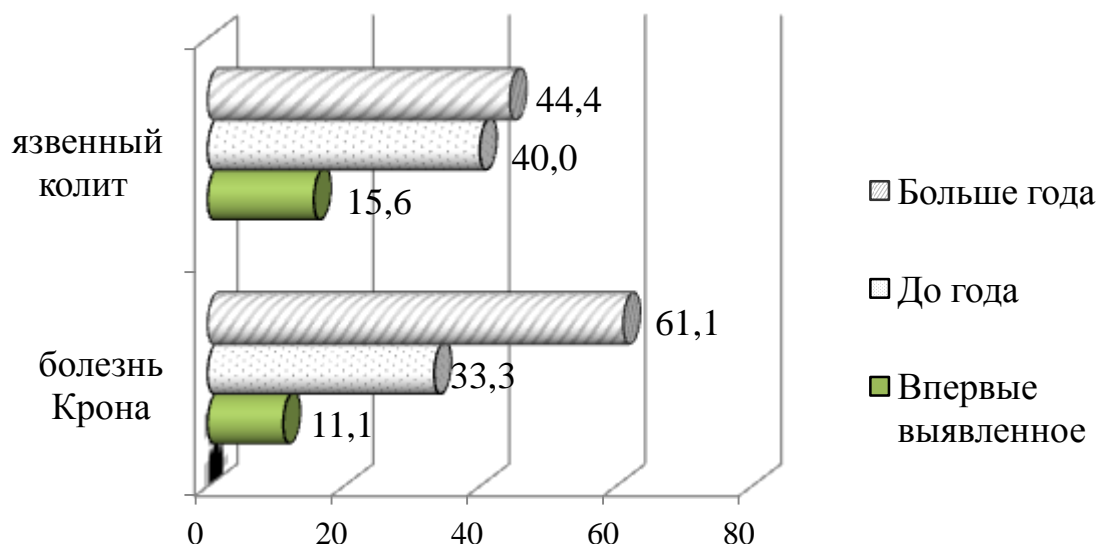


Рисунок 2 – Характеристика пациентов в зависимости от длительности заболевания

При детальном опросе пациентов с БК было выявлено, что большинство из них предъявляли жалобы на общую слабость (13 чел.), повышение температуры тела до субфебрильных цифр (5 чел.), снижение массы тела (15 чел.), снижение аппетита (7 чел.), метеоризм (9 чел.), наличие абдоминального болевого синдрома (14 чел.), учащение стула (11 чел.), примеси слизи и крови в кале (6 чел.), тенезмы (1 чел.).

При опросе пациентов с ЯК основными жалобами были: общая слабость (24 чел.), повышение температуры тела (16 чел.), снижение массы тела (25 чел.), снижение аппетита (9 чел.), метеоризм (22 чел.), наличие абдоминального болевого синдрома (40 чел.), учащение стула (44 чел.), примеси слизи (38 чел.), крови (37 чел.) и гноя (3 чел.) в кале, а также тенезмы (20 чел.). Средняя частота стула за сутки составила $7,71 \pm 4,34$ раз.

Структура жалоб пациентов с БК и ЯК представлена на рисунках 3 и 4.

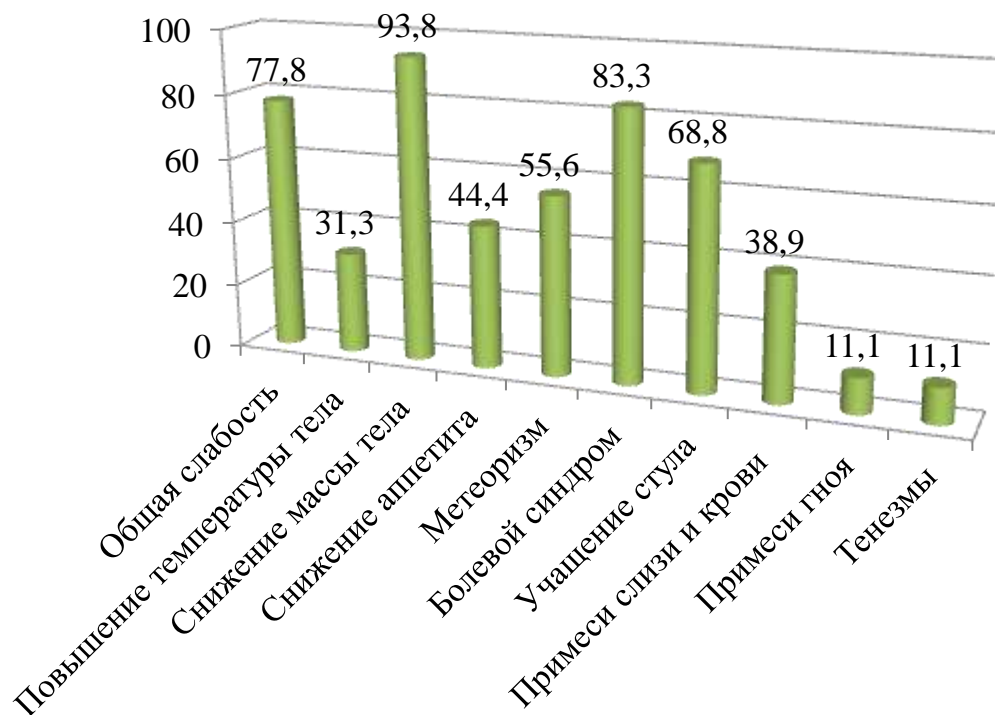


Рисунок 3 – Структура жалоб пациентов с болезнью Крона (%)

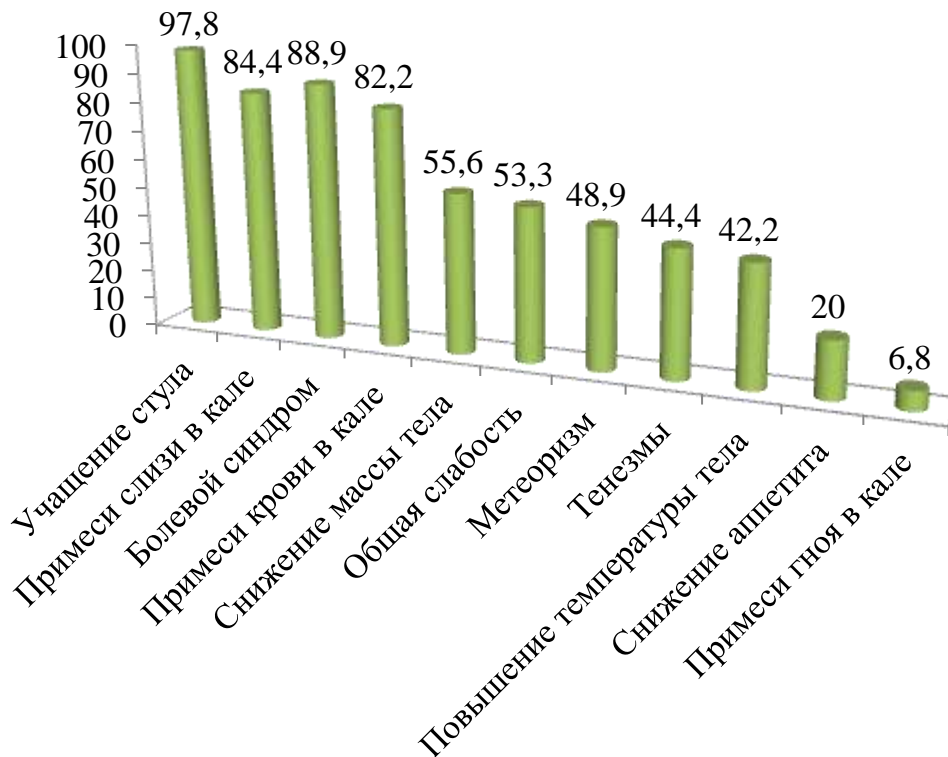


Рисунок 4 – Структура жалоб пациентов с язвенным колитом (%)

Группа пациентов с БК характеризовалась высокой частотой системных проявлений (33,5%). Это были: афтозный стоматит (22,2%), псориаз (16,7%), нефролитиаз (11,1%) и остеопороз (11,1%). На рисунке 5 представлена структура системных проявлений.

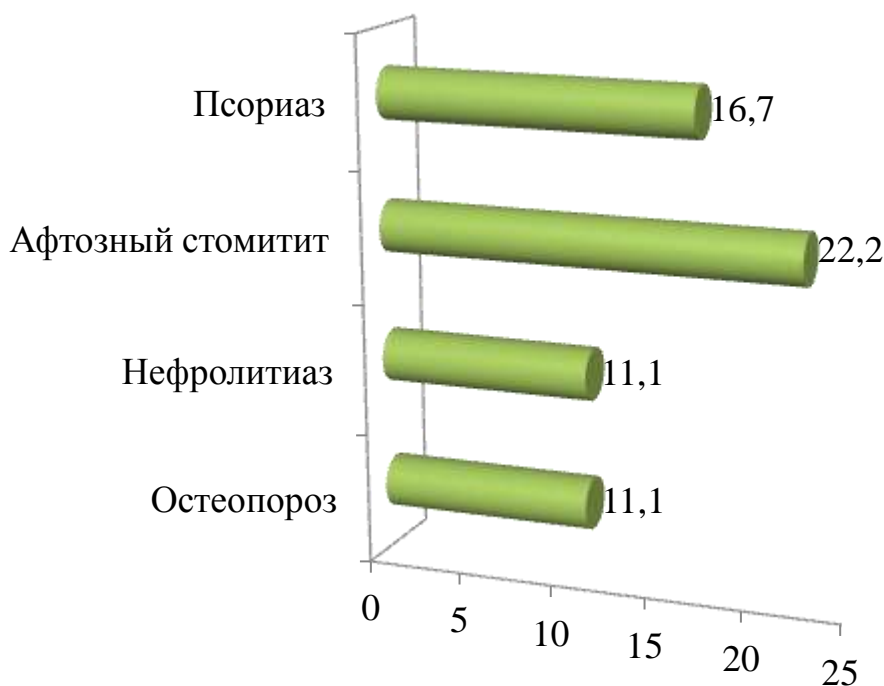


Рисунок 5 – Структура внекишечных проявлений (%) при болезни Крона

В группе ЯК системные проявления были диагностированы у 26,7% обследуемых пациентов. Среди них: псориаз (8,9%), узловатая эритема (6,7%), конъюнктивит (4,4%), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) (2,2%), афтозный стоматит (2,2%) и остеопороз (2,2%). Структура внекишечных проявлений ЯК представлена на рисунке 6.



Рисунок 6 – Структура внекишечных проявлений при язвенном колите

Осложнения БК были диагностированы у 66,7% больных. Наиболее частыми из них были: стриктуры толстого кишечника (27,8%), свищи (27,8%), кишечная непроходимость (22,2%), парапроктит (16,7%) и кишечное кровотечение (11,1%). При ЯК частота осложнений была значительно ниже, чем при БК и составила 15,6% ($p=0,000$). Наиболее частыми осложнениями ЯК были: кишечное кровотечение (11,1%), стриктуры (4,4%) и свищи (3,5%).

Структура осложнений БК и ЯК представлена на рисунках 7 и 8.

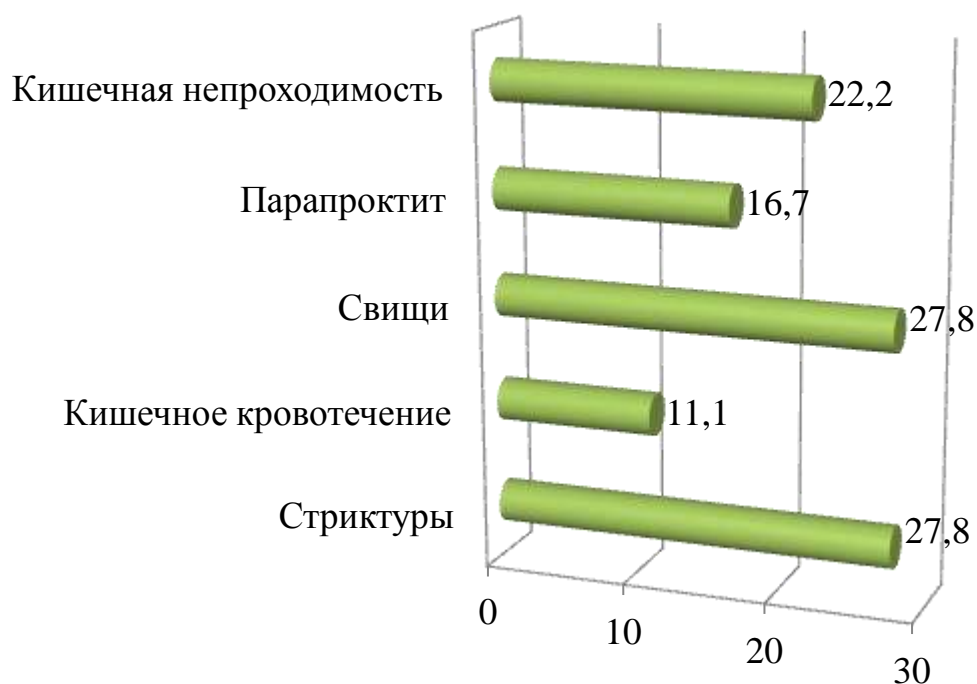


Рисунок 7 - Структура осложнений при болезни Крона (%)

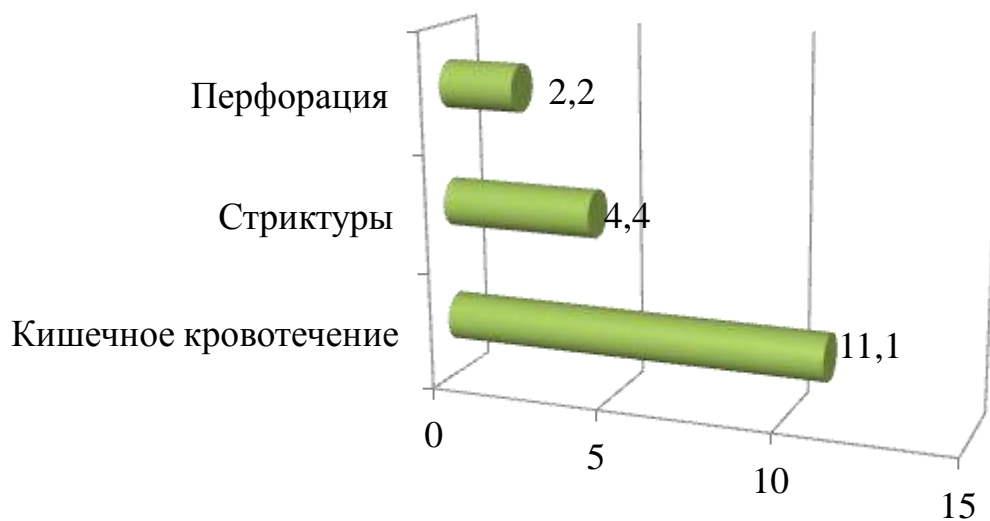


Рисунок 8 – Структура осложнений язвенного колита (%)

Для достижения поставленной цели, обе группы были разделены на три подгруппы, соответствующие тяжести атаки заболевания. Так, при оценке тяжести атаки в группе с БК выявлено следующее распределение: легкая атака была отмечена у 8 пациентов (40,0%), средняя – у 6 (30,0%), тяжелая – у 6

(30,0%). При ЯК 14 больных (31,1%) имели легкую атаку заболевания, 24 (53,3%) – среднюю и 7 (15,6%) – тяжелую.

На рисунке 9 представлено распределение пациентов в зависимости от тяжести атаки БК и ЯК (%).



Рисунок 9 – Сравнительная характеристика тяжести атаки у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом (%)

В соответствии с локализацией патологического процесса у пациентов с БК: терминальный илеит выявлен у 8 человек (40,0%), колит – у 7 чел. (35,0%), илеоколит – у 5 чел. (25,0%). Среди больных с ЯК дистальная локализация (проктит) диагностирована у 12 человек (26,7%), левостороннее поражение (включая проктосигмоидит) – у 16 (35,6%) и тотальное – у 17 (37,8%). Данные представлены на рисунке 10 и 11.

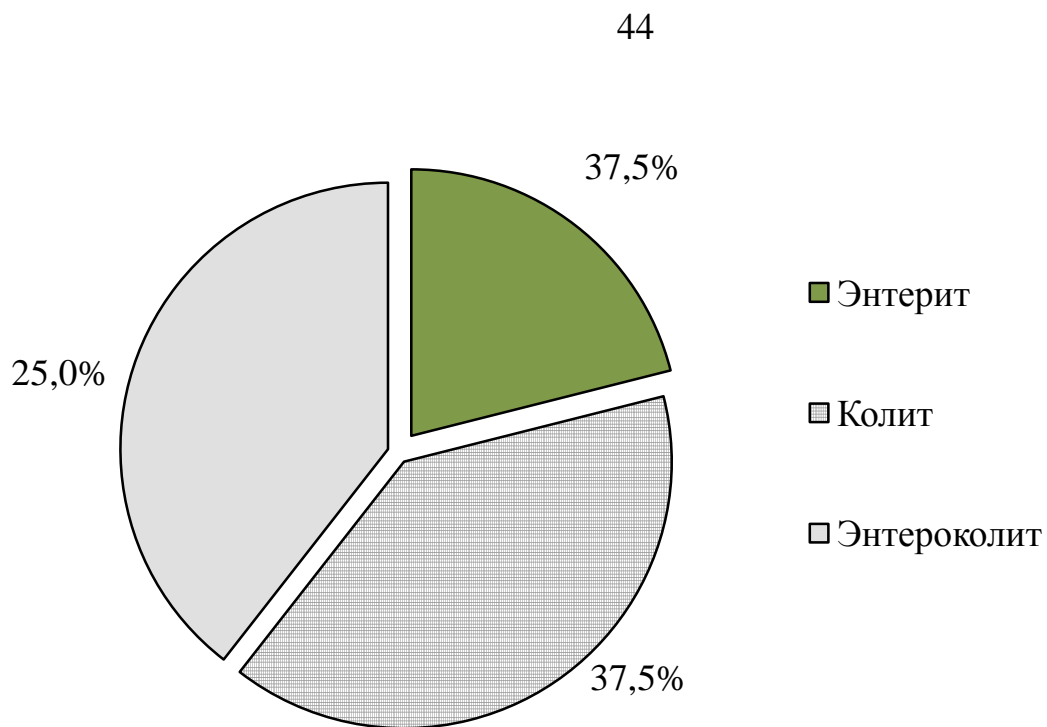


Рисунок 10 – Локализации патологического процесса в группе с болезнью Крона

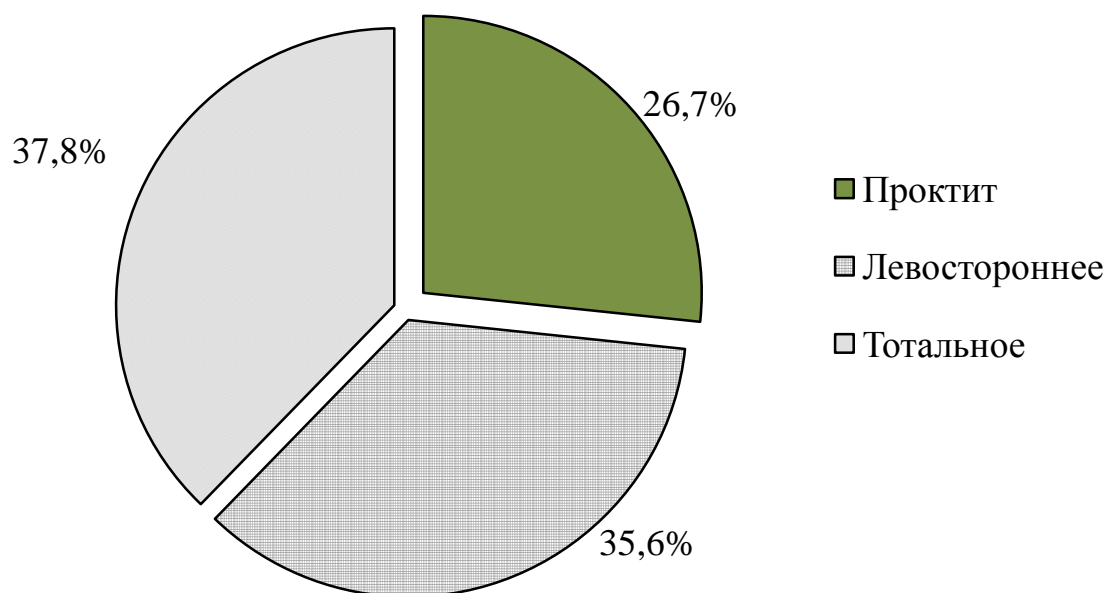


Рисунок 11 – Локализация патологического процесса при язвенном колите

2.3. Материалы и методы исследования

2.3.1. Методы верификации болезни Крона и язвенного колита

Диагноз ЯК и БК устанавливался согласно рекомендациям Российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России (2013). Заболевание диагностировалось при наличии у пациента характерных анамнестических, клинико-лабораторных и эндоскопических данных с последующим гистологическим подтверждением [54, 55].

Для определения тяжести атаки БК использовались критерии, предложенные Обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России. При этом оценивались клинические и лабораторные показатели. Из клинических показателей оценивали частоту стула, наличие болевого абдоминального синдрома, выраженность лихорадки, тахикардии, снижение массы тела, а также наличие системных проявлений и осложнений. Из лабораторных данных определяли уровень гемоглобина, лейкоцитов, концентрацию С-реактивного белка (СРБ), наличие гипопропротеинемии [6].

Для определения активности ЯК был применен индекс Мейо. Данная методика основана на измерении частоты стула, выраженности мелены, оценки состояния слизистой оболочки толстой кишки по данным фиброколоноскопии, а также заключении врача о самочувствии пациента. Так, при значении индекса от 3 до 5 тяжесть атаки расценивалась как легкая, от 6 до 10 - средняя и более 11 – тяжелая [55]. Критерии определения тяжести БК и ЯК представлены в таблице 2 и 3.

Таблица 2 - Тяжесть атаки при болезни Крона по критериям Общества по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России (2013)

Критерий	Степень тяжести атаки		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Средняя частота стула/сутки за последние 3 дня	менее 4	4-6	7 и более
Боль в животе	отсутствует или незначительная	умеренная	сильная
Лихорадка, °С	отсутствует	< 38 ⁰	> 38 ⁰
Тахикардия	отсутствует	< 90 уд. в 1 мин.	> 90 уд. в 1 мин.
Снижение массы тела	отсутствует	< 5%	5% и более
Гемоглобин	> 100 г/л	90-100 г/л	< 90 г/л
СОЭ	норма	< 30 мм/час	> 30 мм/час
Лейкоцитоз	отсутствует	умеренный	высокий, со сдвигом формулы влево
СРБ	норма	< 10 г/л	> 10 г/л
Гипопротеинемия	отсутствует	незначительная	выраженная
Внекишечные проявления	нет	есть	есть
Кишечные осложнения	нет	есть	есть

Таблица 3 - Тяжесть атаки согласно Индексу активности язвенного колита (индексу Мейо)

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

Эндоскопическую активность ЯК определяли по шкале Schroeder, при этом выделяли четыре степени активности, в зависимости от внешнего вида слизистой оболочки кишки, выраженности контактной кровоточивости, сглаживания сосудистого рисунка, наличия дефектов слизистой оболочки кишечника. 0 – нет изменений слизистой оболочки кишечника; 1 – гиперемия, смазанный сосудистый рисунок; 2 – выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, контактная ранимость, наличие эрозий; 3 - спонтанная ранимость, наличие язв [185]. Критерии для определения степени эндоскопической активности по Schroeder представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Классификация язвенного колита в зависимости от эндоскопической активности (по Schroeder)

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

2.3.2. Общеклиническое обследование

С целью установления диагноза и выявления критериев исключения всем пациентам было проведено обследование, включающее общеклинические и инструментальные методы исследования.

На первом этапе проведен подробный сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, физикальное обследование пациентов. При сборе анамнеза особое внимание уделяли длительности заболевания, провоцирующим факторам, наличию семейной предрасположенности и вредных привычек, в частности - курение. Подробно изучали наличие сопутствующей патологии, внекишечных (системных) проявлений заболевания.

Объективное обследование включало в себя осмотр кожных покровов и видимых слизистых, измерение температуры тела, определение индекса массы тела (отношение веса пациента в килограммах в квадрате к росту в сантиметрах).

Всем пациентам выполнялось исследование общего и биохимического анализа крови, коагулограммы, определение белковых фракций крови.

Референсные значения некоторых исследуемых показателей, представлены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5 - Референсные значения показателей общеклинического анализа крови [77]

Показатель	Нормальные значения	Референсные значения	
		Мужчины	Женщины
Гемоглобин	г/л	130-160	120-150
Эритроциты	$\times 10^{12}/л$	4,0-5,0	3,9-4,7
Лейкоциты	$\times 10^9/л$	4,0-9,0	4,0-9,0
Тромбоциты	$180-320 \times 10^9/л$	180-320	180-320
СОЭ	1-20 мм/ч	1-15	2-25

Таблица 6 - Референсные значения биохимических показателей системного воспаления [77]

Показатель	Нормальная концентрация в сыворотке
СРБ	0-5 мг/л
$\alpha 1$ -глобулин	2,2-4,2%
$\alpha 2$ -глобулин	7,9-10,9%
Фибриноген	2-4 г/л

Для уточнения характера поражения слизистой оболочки кишечника всем пациентам выполнялось эндоскопическое исследование, включающее фиброколоноскопию или ректороманоскопию с биопсией. Для оценки протяженности поражения, а также при подозрении на наличие стриктур, свищей проводились рентгенологические методы исследования, а именно ирригография и Р-скопия ЖКТ с барием. С целью исключения внекишечных проявлений выполнялось УЗИ органов брюшной полости, при необходимости, компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

2.3.2. Методы определения маркеров эндотелиальной дисфункции

В качестве маркеров дисфункции эндотелия использовалось количественное определение васкуло-эндотелиального фактора роста (ВЭФ), десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ), а также исследование уровня микроальбуминурии (МАУ). В качестве показателя системного воспаления определяли уровень фактора некроза опухоли - альфа (ФНО- α) в сыворотке крови обследуемых пациентов.

Для исследования уровня **ВЭФ** сыворотки использовали диагностический набора «Вектор БЕСТ» г. Новосибирск. Принцип метода заключался в использовании моно- и поликлональных антител к ВЭФ человека. На первом этапе проводили интубацию контрольных образцов в лунках с иммобилизованными антителами, при этом происходило связывание ВЭФ с данными антителами. На втором этапе связавшийся ВЭФ инкубировали с конъюгатом №1, который включал в свой состав антитела к ВЭФ человека с биотином. Третий этап заключался в интубации связавшегося конъюгата №1 с конъюгатом №2, состоящего из стрептавидина с пероксидазой хрена. Концентрация ВЭФ была пропорциональна желтому окрашиванию в образце. Диапазон измеряемых концентраций для данного набора соответствовал 0-2000 пг/мл. Референсные значения ВЭФ в сыворотке здоровых лиц в возрасте от 20 до 50 лет составляют 10-246 пг/мл, средние значения концентрации - 127 пг/мл. (Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации ВЭФ в биологических жидкостях человека, «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск).

Оценка **ДЭЦ** в плазме крови проводилась по методу Hladovec, предложенному в 1978 году. Метод заключался в изоляции эндотелия с тромбоцитами, с дальнейшим осаждением тромбоцитов под воздействием аденозиндифосфата (АДФ). Забор крови осуществлялся в пробирки со стабилизатором цитратом натрия. Кровь сразу после взятия центрифугировали в течение 10 минут при 1000 об/мин для получения богатой тромбоцитами плазмы. После чего смешивали с 0,2 мл натриевой соли АДФ в концентрации 1 мг/л

(производство ООО Технология – Стандарт, г. Барнаул, Россия). Полученную смесь вновь центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 минут с целью удаления агрегатов тромбоцитов. Для осаждения эндотелиальных клеток супернатант, переносили в другую емкость и центрифугировали при 1500 об/мин ещё 15 минут для осаждения эндотелиальных клеток, после чего полученную надосадочную плазму удаляли. Оставшийся садок перемешивали стеклянной палочкой с 0,1 мл 0,9% раствора NaCl, после чего приготовленным коагулятом заполняли камеру Гаряева. Методом световой микроскопии, с увеличением 10x20, подсчитывали количество десквамированных эндотелиальных клеток в 2 сетках камеры, полученный результат умножали на 10^4 /л [46].

Для оценки **микроальбуминурии** использовали тест-полоски Micral-Test (Roche Diagnostics, Германия). Для исследования бралась утренняя порция мочи, опускали тест-полоску на 5 секунд, через 1 минуту сравнивали окрашивание тестового поля с цветовой шкалой на этикетке. Принцип теста основывается на образовании растворимого конъюгата-антитело-золота, при этом избыток конъюгата оседает на разделительной зоне, которая содержит иммобилизованный человеческий альбумин. Чувствительность метода 20-100 мг/л. (Инструкция по применению тест-полосок Микраль-Тест, Roche, Германия).

Определение уровня **ФНО- α** осуществлялось при использовании набора реагентов «Human TNF-alpha Platinum ELISA» (Bender MedSistem, Австрия). Исследование включало в себя несколько стадий. На первом этапе специфичные к ФНО- α антитела сорбировались в ячейках планшета, при этом происходило связывание ФНО- α неизвестных образцов, стандартов и контрольных образцов с антителами в ячейках планшета. На втором этапе добавленные биотинмоноклональные ФНО- α -антитела связывались с ФНО- α захваченными первыми антителами. Далее после инкубации и промывки удалялся несвязавшийся конъюгат и добавлялась стрептавидим-пероксидаза. На следующем этапе после второй инкубации и промывки добавлялся субстратный раствор, который при взаимодействии с ферментным комплексом давал окрашивание. Интенсивность окрашивания была прямо пропорциональна

концентрации TNF- α в образцах. Минимально определяемая концентрация TNF- α составляла 2,3 пг/мл. При определении концентрации TNF- α в сыворотке 8 здоровых доноров крови определяемых уровней выявлено не было. (Инструкция к применению набора реагентов «Human TNF-alpha Platinum ELISA», Bender MedSistem, Австрия)

Таблица 7 – Референсные значения исследуемых показателей

Показатель	Единицы измерения	Референсные значения
ВЭФ	пг/мл	10-246
ДЭЦ	$\times 10^4$ /л	0-3
МАУ	мг/л	до 20
ФНО- α	пг/мл	0

2.4 Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере Intel Pentium с операционной системой Windows XP (Microsoft, США), с использованием программ «Microsoft Excel 2007» и «Statistica 6.1». Характер распределения данных оценивался по критерию Шапиро-Уилка. При значении p более 0,05 нулевая гипотеза не отклонялась и распределение считалось нормальным. В противном случае распределение считалось отличным от нормального. Согласно полученному распределению, в нашем исследовании большинство учетных признаков не отличалось от нормального. Поэтому для описания использовались параметрические методы оценки.

Для описания количественных данных применялись такие параметры, как среднее арифметическое (M) и среднее квадратичное отклонение (σ). При анализе выборки менее 30 наблюдений использовали поправку Ван дер Вардена. Для сравнения двух независимых выборок по количественному признаку

применялся параметрический t-критерий. При значении $p < 0,05$, различия показателей считались статистически значимыми [53].

Для оценки зависимости признаков использовали построение таблиц сопряжения с применением критерия χ^2 . Сила связи признаков измерялась коэффициентом сопряженности Пирсона (K_i). При значении K_i от 0 до 3,0 – зависимости нет, от 3,1 до 7,0 – зависимость умеренная, от 7,1 до 1,0 – зависимость выраженная [74].

Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). Взаимосвязь признаков считалась сильной, если значение r было более 0,7. При значении коэффициента от 0,5 до 0,7 корреляция расценивалась как умеренная, а при r менее 0,3 – как слабая.

В ходе исследования было выявлено, что такие маркеры ЭД как ВЭФ и ДЭЦ обладают наибольшей предикторной ценностью в развитии ВЗК. Таким образом, следующим шагом в нашей работе было определение мощности исследования. Графический анализ мощности представлен на рисунке 12

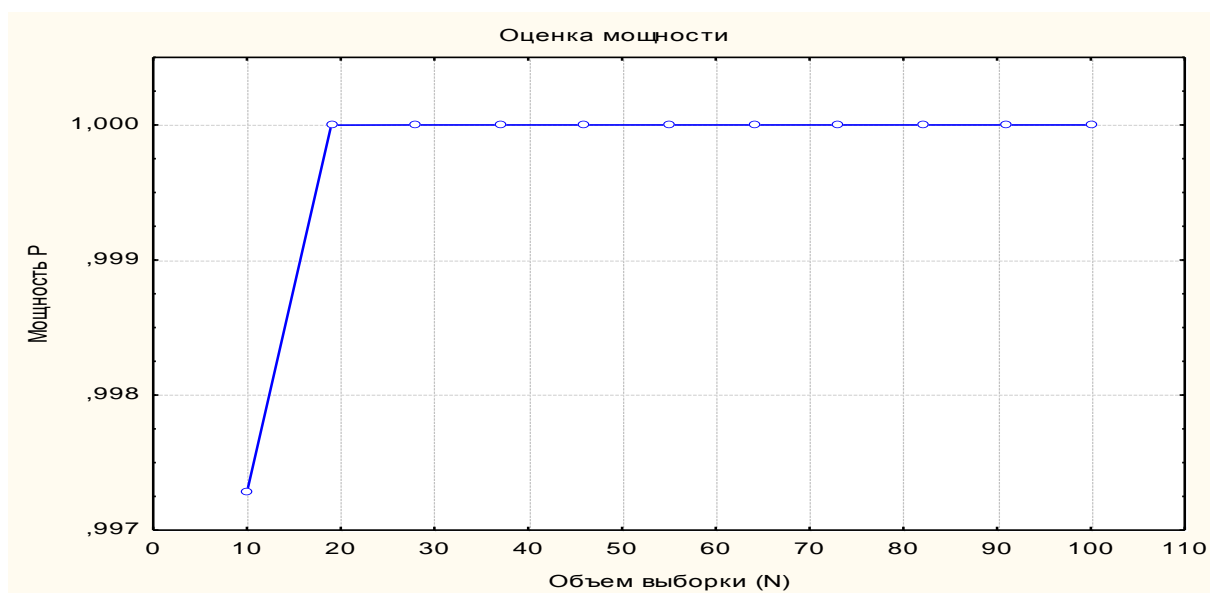


Рисунок 12- Графический анализ мощности исследования

Оценивая статистическую мощность исследования, мы получаем, что при выборке 19 человек достигается необходимая мощность (0,98).

Установление зависимости тяжести атаки заболевания от величин показателей дисфункции эндотелия и системного воспаления осуществлялось с помощью метода множественной регрессии. При этом тяжесть атаки выступала в качестве зависимой переменной, а маркеры ЭД, показатели системного воспаления и степень эндоскопической активности - в качестве предикторов (независимых переменных). Сила взаимосвязи между изучаемыми переменными оценивалась по величине коэффициента множественной корреляции (R) и коэффициента множественной детерминации (R^2), их значения измерялись от нуля до единицы. При этом, чем больше коэффициент множественной детерминации R^2 приближен к единице, тем сильнее была зависимость между зависимой переменной и предикторами. Для оценки статистической значимости полученного уравнения регрессии использовали критерий Фишера (F-критерий).

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

3.1. Особенности функции эндотелия у пациентов с болезнью Крона

В рамках проводимого нами исследования изучались показатели эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов с болезнью Крона (БК) и практически здоровых лиц, а также проводилась их сравнительная оценка (таблица 8).

Таблица 8 - Показатели ЭД у пациентов с болезнью Крона и практически здоровых ровесников ($M \pm \sigma$)

Показатель	Пациенты с БК n=20	Практически здоровые n=12	P
ВЭФ, пг/мл	528,85±334,65	197,97±82,88	0,001*
ДЭЦ, x10 ⁴ /л в п/зр	6,63±3,46	2,00±1,48	0,000*
МАУ, мг/л	15,94±13,81	1,25±2,26	0,001*

Примечание: p – t-критерий; * - различия статистически достоверны ($p < 0,05$)

Анализ полученных данных показал, что при БК значения ВЭФ (528,85±334,65 пг/мл), ДЭЦ (6,63±3,46 x10⁴/л в п/зр) и МАУ (15,94±13,81 мг/л) были достоверно выше, чем у лиц в контрольной группе (197,97±82,88 пг/мл, $p=0,001$, 2,00±1,48 x10⁴/л, $p=0,000$ и 1,25±2,26 мг/л, $p=0,001$, соответственно).

При оценке показателей ЭД в зависимости от гендерных особенностей БК, отмечена слабая тенденция к большим значениям ВЭФ у мужчин, чем у женщин

(567,83±271,69 пг/мл, против 489,88±403,35 пг/мл). Тогда как у женщин были выше показатели ДЭЦ и МАУ (7,00±3,85 $\times 10^4$ /л, 18,13±16,02 мг/л, против 6,25±3,24 $\times 10^4$ /л, 13,75±11,88 мг/л, соответственно). К сожалению, достоверных различий показателей ЭД между мужчинами и женщинами получено не было (табл. 9). Несмотря на это, при построении таблиц сопряженности с использованием метода Пирсона (критерий χ^2), было установлено влияние пола на уровень ВЭФ ($K_i=0,739$, $p=0,05$, $\chi^2=6,0$).

Таблица 9 - Маркеры ЭД у пациентов с болезнью Крона в зависимости от гендерной принадлежности ($M \pm \sigma$)

Показатель	Мужчины n=10	Женщины n=10	P
ВЭФ, пг/мл	567, 83±271,69	489,88±403,35	0,657
ДЭЦ, $\times 10^4$ /л в п/зр	6,25±3,24	7,00±3,85	0,679
МАУ, мг/л	13,75±11,88	18,13±16,02	0,545

Примечание: p – t-критерий. Статистически значимых результатов не выявлено

Однако, при оценке показателей ЭД от гендерной принадлежности не учитывалось распределение пациентов в зависимости от тяжести атаки заболевания, распространенности патологического процесса в кишечнике, что требует в дальнейшем сопоставления по перечисленным параметрам.

Связь между величиной ДЭЦ и частотой встречаемость жалоб пациентов оказалась статистически незначимой. Однако получены достоверные корреляции средней силы между уровнем ВЭФ и частотой стула ($r=0,538$, $p=0,0314$), а также между величиной МАУ и частой выявления таких жалоб как снижение массы тела и снижение аппетита ($r=0,50$, $p=0,048$ и $r=0,55$, $p=0,027$, соответственно). Данные корреляционного анализа представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты корреляционного анализа показателей эндотелиальной дисфункции и жалоб пациентов с болезнью Крона

Жалобы	ВЭФ, пг/мл		ДЭЦ, $\times 10^4/\text{л}$		МАУ, мг/л	
	r	p	r	p	r	p
Общая слабость	0,16	0,556	-0,15	0,581	0,09	0,730
Повышение температуры тела	0,35	0,183	0,23	0,395	0,45	0,077
Снижение массы тела	0,07	0,788	0,32	0,229	0,50*	0,048*
Снижение аппетита	0,48	0,057	0,39	0,125	0,55*	0,027*
Метеоризм	0,14	0,613	0,009	0,716	0,29	0,263
Абдоминальный болевой синдром	0,16	0,548	0,47	0,069	0,026	0,922
Учащение стула	0,54*	0,031*	0,37	0,156	0,40	0,121
Примеси слизи в кале	-0,22	0,403	-0,29	0,261	-0,25	0,356
Примеси крови в кале	0,18	0,501	-0,18	0,498	0,24	0,380
Примеси гноя в кале	0,44	0,088	0,34	0,202	0,08	0,773
Тенезмы	0,44	0,088	0,34	0,202	0,08	0,773

Примечание: r - критерий и коэффициент корреляции Пирсона. * - статистически значимые результаты

При оценке данных показателей, в зависимости от локализации патологического процесса у больных с БК, при сочетанном поражении тонкой и толстой кишки наблюдалась большая концентрация ВЭФ. Так, его уровень при илеоколите составил $831,45 \pm 388,11$ пг/мл, против $370,72 \pm 175,26$ пг/мл ($p=0,032$) при изолированном поражении тонкой кишки (терминальном илеите) (рис. 13).

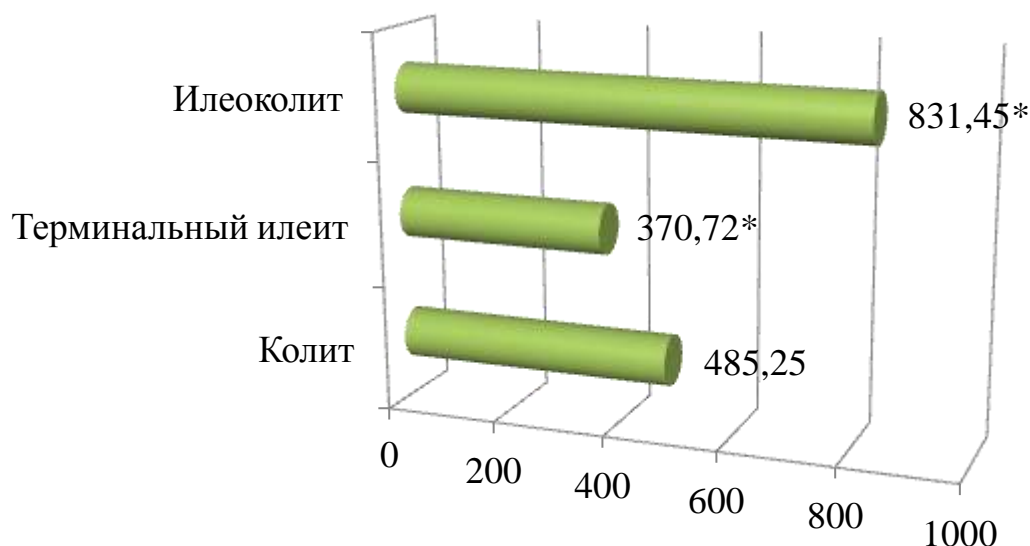


Рисунок 13 - Показатели ВЭФ у пациентов с болезнью Крона в зависимости от локализации патологического процесса в кишечнике (пг/мл)

Примечание: * - различия показателя при терминальном илеите и илеоколите статистически достоверны ($p < 0,05$)

Данная тенденция подтверждена корреляционным анализом, при котором была получена зависимость между концентрацией ВЭФ в сыворотке крови и частотой встречаемости распространенных форм БК ($r=0,53$, $p=0,033$).

При изучении количества ДЭЦ и уровня МАУ при различных локализациях БК отмечена похожая тенденция к увеличению данных показателей при сочетанном поражении тонкой и толстой кишки (рис. 14 и 15). К сожалению, не было установлено статистически достоверной взаимосвязи перечисленных маркеров с локализацией процесса в кишечнике: $r=0,245$, $p=0,361$ и $r=0,281$, $p=0,294$.

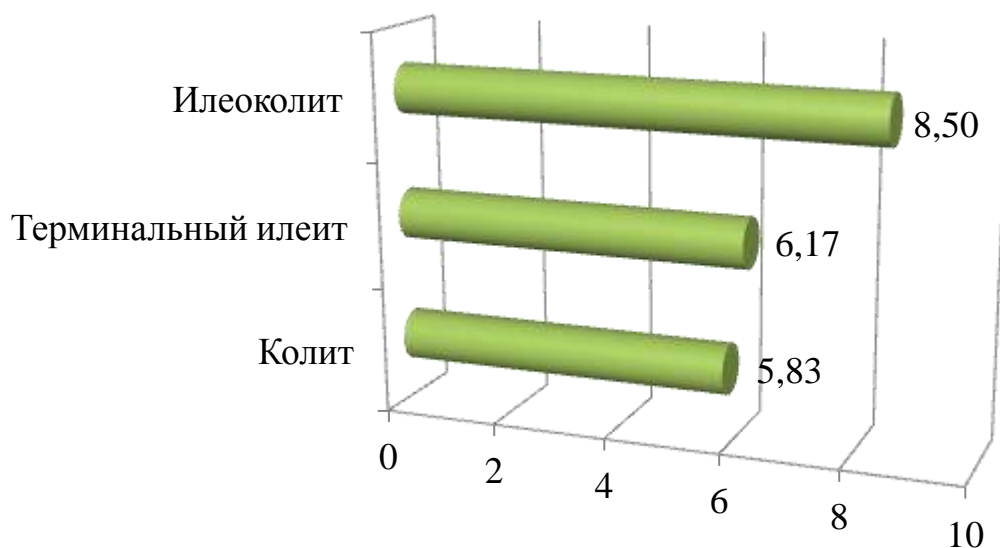


Рисунок 14 - Показатели ДЭЦ у пациентов с болезнью Крона в зависимости от локализации патологического процесса в кишечнике ($\times 10^4/\text{л}$)

Примечание: статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$)

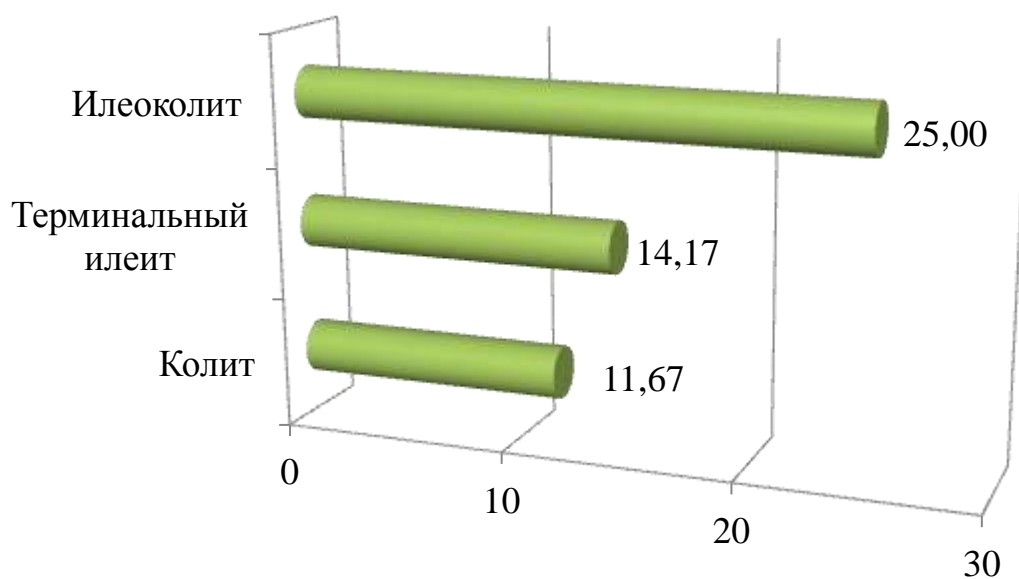


Рисунок 15 - Уровень МАУ у пациентов с болезнью Крона в зависимости от локализации патологического процесса в кишечнике (мг/л)

Примечание: статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$)

Несомненный интерес представляют результаты сравнительного анализа маркеров эндотелиальной дисфункции в зависимости от тяжести атаки БК. Было

отмечено, что в подгруппе пациентов с тяжелым течением БК уровень изучаемых показателей был значительно выше, чем при легкой и средней тяжести заболевания. Средняя концентрация ВЭФ при тяжелом течении составила $950,66 \pm 229,57$ пг/мл, против $414,12 \pm 91,26$ пг/мл ($p=0,001$) при средней и $272,95 \pm 132,21$ пг/мл ($p=0,000$) при легкой тяжести (рис. 16).

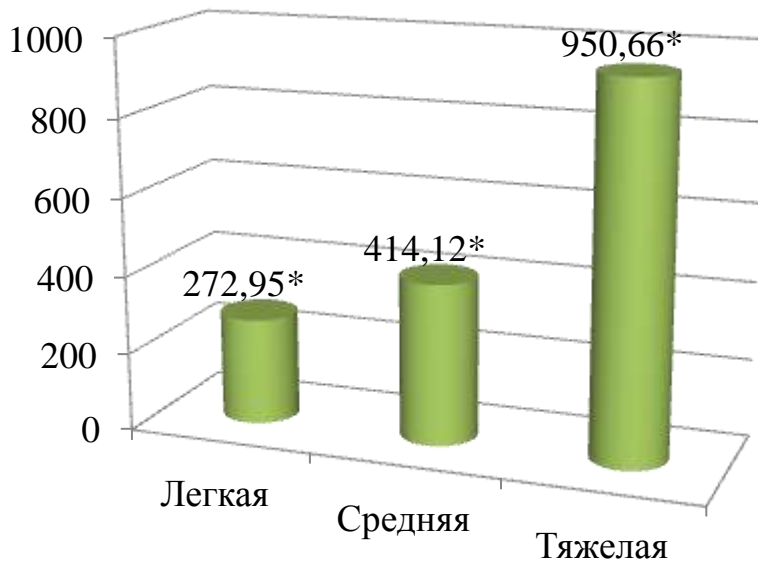


Рисунок 16 – Концентрация ВЭФ у пациентов с болезнью Крона в зависимости от тяжести атаки заболевания (пг/мл)

Примечание: * - различия показателя при различных степенях тяжести статистически достоверны ($p < 0,05$)

Статистический анализ показал наличие положительной корреляции уровня ВЭФ и степени тяжести атаки БК: $r=0,85$, $p=0,000$.

Среднее количество ДЭЦ в группе пациентов с тяжелой атакой было $11,00 \pm 0,71 \times 10^4$ /л, что достоверно превышало данный показатель при средней ($5,00 \pm 2,45 \times 10^4$ /л, $p=0,004$) и легкой тяжести заболевания ($4,33 \pm 1,63 \times 10^4$ /л, $p=0,000$). Изменение количества ДЭЦ, у пациентов с БК в зависимости от тяжести атаки представлено на рисунке 17. Данные подтверждены корреляционным анализом, где была установлена сильная положительная связь уровня ДЭЦ с тяжестью заболевания: $r=0,80$, $p=0,000$.

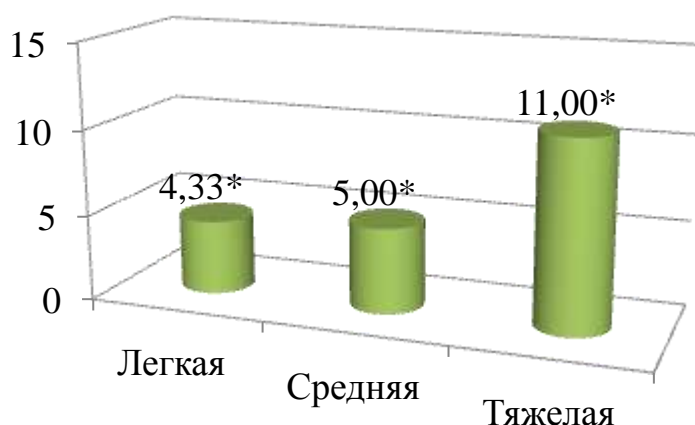


Рисунок 17 – Количество ДЭЦ у пациентов с болезнью Крона в зависимости от тяжести атаки заболевания ($\times 10^4/\text{л}$)

Примечание: * - различия показателя при различных степенях тяжести статистически достоверны ($p < 0,05$)

Оценивая уровень МАУ в зависимости от тяжести БК, была также замечена тенденция к увеличению данного показателя по мере прогрессирования заболевания, при этом максимальные его концентрации отмечены в подгруппе с тяжелым течением (рис. 18).

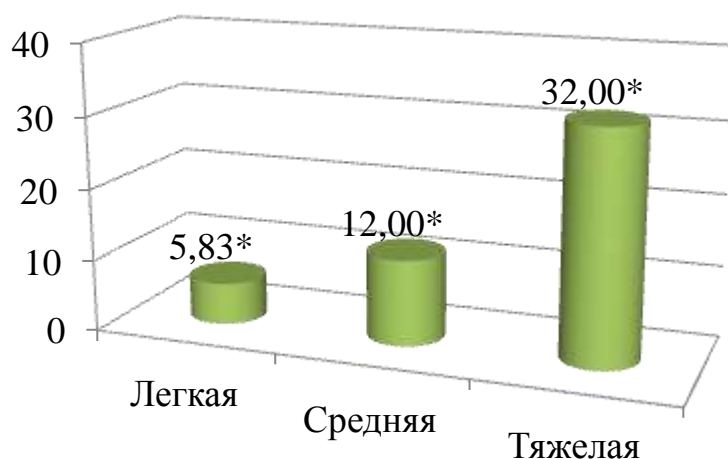


Рисунок 18 – Средний уровень МАУ у пациентов с болезнью Крона в зависимости от тяжести атаки заболевания (мг/л)

Примечание: * - различия показателя при различных степенях тяжести статистически достоверны ($p < 0,05$)

Статистический анализ выявил наличие положительной корреляции уровня маркеров ЭД и степени тяжести атаки заболевания: $r=0,79$, $p=0,000$.

В дополнение к выше изложенному, данные корреляционного анализа были подтверждены расчетом значения χ^2 , при котором были установлены зависимости маркеров ЭД от тяжести атаки заболевания. Так тяжесть атаки у пациентов с БК находилась в зависимости от уровня ВЭФ ($K_i=0,83$, $p=0,009$, $\chi^2=13,4$), ДЭЦ ($K_i=0,8$, $p=0,017$, $\chi^2=12,0$) и МАУ ($K_i=0,86$, $p=0,003$, $\chi^2=15,8$).

В работе было установлено, что степень ЭД была выше у пациентов имеющих внекишечные проявления заболевания. Так, уровень ВЭФ и ДЭЦ у таких больных составил $591,30 \pm 168,59$ пг/мл и $8,20 \pm 1,98 \times 10^4$ /л, тогда как в группе больных, не имеющих системных признаков, данные показатели соответствовали $434,01 \pm 81,46$ пг/мл и $5,50 \pm 2,68 \times 10^4$ /л. Однако различия не были статистически значимыми. Проведенный корреляционный анализ также не выявил связи уровня ВЭФ и ДЭЦ с частотой встречаемости системных проявлений: $r=0,13$, $p=0,632$ и $r=0,32$, $p=0,232$.

По результатам исследования уровня МАУ, было получено достоверное его увеличение при БК с внекишечными проявлениями ($28,00 \pm 17,89$ мг/л, против $10,45 \pm 7,23$ мг/л, $p=0,012$). Отмечена корреляция умеренной силы МАУ с частотой внекишечных проявлений: $r=0,61$, $p=0,012$. Так, уровень МАУ оказался более значим при наличии системных проявлений заболевания ($K_i=0,83$, $p=0,015$).

Кроме того, получена зависимость величины МАУ от частоты возникновения афтозного стоматита: $r=0,63$, $p=0,009$. Результаты корреляционного анализа маркеров ЭД и встречаемости системных проявлений БК представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты корреляционного анализа показателей ЭД и частоты встречаемости системных проявлений у пациентов с болезнью Крона

Показатель	ВЭФ, пг/мл		ДЭЦ, $\times 10^4$ /л		МАУ, мг/л	
	r	p	r	p	r	p
Остеопороз	0,45	0,081	0,34	0,202	0,47	0,069
Нефролитиаз	0,45	0,081	0,34	0,202	0,47	0,069
Афтозный стоматит	0,07	0,807	0,25	0,361	0,63*	0,009*
Псориаз	0,35	0,178	0,35	0,181	0,17	0,534

Примечание: p - критерий и коэффициент корреляции Пирсона. * - статистически значимые результаты

Значение величин, характеризующих ЭД при осложненном течении БК, было значительно выше, чем у пациентов, не имеющих осложнений на момент обследования. Так, содержание ВЭФ, ДЭЦ и МАУ у больных с осложненным течением БК было $829,56 \pm 537,61$ пг/мл, $7,55 \pm 3,67 \times 10^4$ /л в п/зр и $20,00 \pm 14,14$ мг/л, тогда как у лиц, не имеющих осложнений заболевания данные показатели составили $320,78 \pm 158,37$ пг/мл, $4,60 \pm 1,95 \times 10^4$ /л в п/зр и $7,00 \pm 8,37$ мг/л, соответственно. К сожалению, полученная тенденция не была подтверждена корреляционным анализом (ВЭФ, ДЭЦ и МАУ с частотой осложнений заболевания в целом: $r=0,433$ ($p=0,094$), $r=0,407$ ($p=0,117$) и $r=0,451$ ($p=0,079$), соответственно). Однако, при изучении взаимосвязи показателей ЭД с частотой встречаемости некоторых осложнений БК оказалось, что концентрация ВЭФ в плазме выше при наличии парапроктита ($r=0,65$, $p=0,006$), а МАУ в случае развития внутрикишечных свищей ($r=0,49$, $p=0,049$) (табл. 12).

Таблица 12 – Результаты корреляционного анализа показателей ЭД и частоты осложнений болезни Крона

Показатель	ВЭФ, пг/мл		ДЭЦ, x10 ⁴ /л		МАУ, мг/л	
	г	р	г	р	г	р
Стриктуры	0,07	0,796	0,41	0,116	0,07	0,804
Кишечная непроходимость	0,06	0,814	0,05	0,843	0,27	0,319
Кишечное кровотечение	0,05	0,867	0,28	0,295	0,12	0,672
Свищи	0,19	0,4845	0,15	0,577	0,49*	0,049*
Парапроктит	0,65*	0,006*	0,49	0,052	0,39	0,127

Примечание: р - критерий и коэффициент корреляции Пирсона. * - статистически значимые результаты

Оценка общеклинического анализа крови в группе с БК показала, что изменения в нем, затрагивают все ростки кроветворения. Так было установлено, что у 100% обследуемых пациентов имелись анемия, лейкоцитоз и тромбоцитоз (табл. 13).

Таблица 13 – Средние значения показателей общеклинического анализа крови у пациентов с болезнью Крона (M±σ)

Показатель	Единицы измерения	БК
Гемоглобин	г/л	105,00±9,77
Эритроциты	x 10 ¹² /л	3,92±0,26
Лейкоциты	x 10 ⁹ /л	12,41±8,24
Тромбоциты	x 10 ⁹ /л	391,20±99,37

Вместе с тем у больных с БК при тяжелых формах заболевания была установлена тенденция к прогрессирующему снижению уровня гемоглобина и возрастанию тромбоцитоза. Данные общеклинического анализа крови при различных степенях тяжести заболевания представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Средние значения показателей общеклинического анализа крови в зависимости от тяжести атаки болезни Крона ($M \pm \sigma$)

Показатель	Тяжесть атаки БК			p
	Легкая	Средняя	Тяжелая	
Нв, г/л	114,40±16,13	107,60±23,09	93,00±14,54	p ₁₋₂ =0,604 p ₂₋₃ =0,266 p ₁₋₃ =0,059
Эритроциты, x10 ¹² /л	4,02±0,44	3,89±0,76	3,85±0,36	p ₁₋₂ =0,763 p ₂₋₃ =0,913 p ₁₋₃ =0,536
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	20,16±27,91	8,54±3,42	8,52±4,89	p ₁₋₂ =0,407 p ₂₋₃ =0,993 p ₁₋₃ =0,408
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	289,67±166,64	419,00±86,12	446,50±196,19	p ₁₋₂ =0,298 p ₂₋₃ =0,832 p ₁₋₃ =0,317

Примечание: p – t-критерий. Статистически значимых различий нет (p>0,05)

Более того, отмечена обратная связь средней силы между уровнем МАУ и содержание гемоглобина крови (r=-0,59, p=0,019) и прямая связь средней силы с уровнем тромбоцитов (r=0,51, p=0,045). Результаты корреляционного анализа маркеров ЭД и ОАК представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Результаты корреляционного анализа показателей общеклинического анализа крови и маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с болезнью Крона

Показатель	ВЭФ, пг/мл		ДЭЦ, $\times 10^4$ /л		МАУ, мг/л	
	r	p	r	p	r	p
Нв, г/л	-0,39	0,137	-0,33	0,208	-0,58*	0,019*
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	-0,18	0,507	0,10	0,698	-0,23	0,401
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	-0,14	0,603	-0,34	0,192	0,04	0,897
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	0,29	0,279	0,32	0,221	0,51*	0,045*

Примечание: p - критерий и коэффициент корреляции Пирсона. * - статистически значимые результаты

По результатам исследования маркеров системного воспаления у пациентов с БК, было выявлено, что их средние значения превышают референсные (табл. 16).

Таблица 16 - Средние значения маркеров системного воспаления и их уровень у пациентов с болезнью Крона ($M \pm \sigma$)

Показатель	Единицы измерения	БК	Нормальные значения
СОЭ	мм/ч	$24,31 \pm 6,27$	2-25
СРБ	мг/л	$13,86 \pm 10,91$	0-5
ФНО- α	пг/мл	$1,05 \pm 0,54$	0
$\alpha 1$ -глобулин	%	$5,02 \pm 1,38$	2,2-4,2
$\alpha 2$ -глобулин	%	$13,35 \pm 2,15$	7,9-10,9
Фибриноген	г/л	$5,17 \pm 0,89$	2-4

При этом было отмечено, что уровень данных маркеров крови нарастал по мере увеличения тяжести заболевания. Оценивая изменения уровня СОЭ, выявлено, что при тяжелых формах БК он составил $39,60 \pm 3,36$ мм/час, тогда как при легкой и средней атаках его средний уровень был $13,17 \pm 4,40$ мм/час ($p=0,000$) и $22,40 \pm 9,79$ мм/час ($p=0,014$), соответственно. Значения СРБ при тяжелой атаке ($38,51 \pm 26,96$ мг/л), также были достоверно выше, чем при легкой и средней тяжести БК ($0,66 \pm 0,63$ мг/л, $p=0,035$ и $5,04 \pm 3,52$ мг/л, $p=0,049$, соответственно). Однако, изменения концентрации ФНО- α , альфа-1 и 2-глобулинов, а также фибриногена в зависимости от тяжести атаки носили лишь характер тенденции и достоверно не отличались (табл. 17).

Таблица 17 – Показатели системного воспаления в зависимости от тяжести атаки болезни Крона ($M \pm \sigma$)

Показатель	Тяжесть атаки БК			P
	Легкая	Средняя	Тяжелая	
СОЭ, мм/час	$13,17 \pm 4,40$	$22,40 \pm 9,79$	$39,60 \pm 3,36$	$p_{1-2}=0,066$ $p_{2-3}=0,014^*$ $p_{1-3}=0,000^*$
СРБ, мг/л	$0,66 \pm 0,63$	$5,04 \pm 3,52$	$38,51 \pm 26,96$	$p_{1-2}=0,048^*$ $p_{2-3}=0,049^*$ $p_{1-3}=0,035^*$
ФНО- α , пг/мл	$0,26 \pm 0,19$	$0,32 \pm 0,29$	$1,64 \pm 1,25$	$p_{1-2}=0,738$ $p_{2-3}=0,077$ $p_{1-3}=0,069$
Альфа1-глобулин, %	$5,25 \pm 4,45$	$3,97 \pm 1,43$	$5,69 \pm 1,52$	$p_{1-2}=0,647$ $p_{2-3}=0,180$ $p_{1-3}=0,856$
Альфа2-глобулин, %	$12,40 \pm 2,26$	$11,37 \pm 4,05$	$15,31 \pm 2,57$	$p_{1-2}=0,771$ $p_{2-3}=0,172$ $p_{1-3}=0,249$

Показатель	Тяжесть атаки БК			Р
	Легкая	Средняя	Тяжелая	
Фибриноген, г/л	4,48±1,20	4,34±1,78	6,13±0,36	p ₁₋₂ =0,9285 p ₂₋₃ =0,2203 p ₁₋₃ =0,2919

Примечание: р - t-критерий. * - данные статистически достоверны (p<0,05)

Результаты корреляционного анализа между показателями ЭД и маркерами системного воспаления у пациентов с БК представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Результаты корреляционного анализа показателей ЭД и системного воспаления у пациентов с болезнью Крона

Показатель	ВЭФ, пг/мл		ДЭЦ, x10 ⁴ /л		МАУ, мг/л	
	г	р	г	р	г	р
СОЭ, мм/час	0,76*	0,001*	0,73*	0,001*	0,80*	0,000*
СРБ, мг/л	0,71*	0,002*	0,69*	0,003*	0,77*	0,000*
ФНО-α, пг/мл	0,74*	0,001*	0,54*	0,029*	0,356	0,175
Альфа1-глобулин, %	0,19	0,46	0,29	0,285	0,228	0,307
Альфа2-глобулин, %	0,34	0,202	0,67*	0,004*	0,54*	0,029*
Фибриноген, г/л	0,57*	0,02*	0,52*	0,039*	0,65*	0,007*

Примечание: р - критерий и коэффициент корреляции Пирсона. * - статистически значимые результаты

Несмотря на то, что при проведении сравнительного анализа в группе пациентов с БК не было получено значимых различий уровня ФНО- α , фибриногена и воспалительных глобулинов крови, были выявлены достоверные корреляции с показателями эндотелиальной дисфункции. Так обнаружена сильная прямая связь концентрации ВЭФ с уровнем СОЭ ($r=0,76$, $p=0,001$), СРБ ($r=0,70$, $p=0,0002$), ФНО- α ($r=0,74$, $p=0,001$), а также положительная связь средней силы с уровнем фибриногена ($r=0,57$, $p=0,02$).

При этом, количество ДЭЦ прямо коррелировало с СОЭ ($r=0,73$, $p=0,001$), СРБ ($r=0,69$, $p=0,003$), ФНО- α ($r=0,54$, $p=0,029$), альфа2-глобулином ($r=0,67$, $p=0,004$) и фибриногеном ($r=0,52$, $p=0,039$). Кроме того, показатели системного воспаления, такие как СОЭ и СРБ находились в прямой достоверной сильной связи с уровнем МАУ ($r=0,80$, $p=0,000$ и $r=0,773$, $p=0,0004$, соответственно). Связь средней силы была между МАУ и количеством альфа2-глобулина и фибриногена ($r=0,54$, $p=0,029$ и $r=0,65$, $p=0,007$, соответственно).

3.2 Особенности эндотелиальной дисфункции у пациентов с язвенным колитом

При исследовании показателей ЭД в группе пациентов с ЯК, было выявлено, что средние значения ВЭФ, ДЭЦ и МАУ достоверно выше, чем в контрольной группе ($506,40 \pm 287,00$ пг/мл, $6,47 \pm 4,22 \times 10^4$ /л, $14,89 \pm 11,69$ мг/л, против $197,97 \pm 82,88$ пг/мл ($p=0,0000$), $2,00 \pm 1,48 \times 10^4$ /л ($p=0,0000$), $1,25 \pm 2,26$ мг/л ($p=0,0002$), соответственно). Средние значения маркеров ЭД у пациентов с ЯК и практически здоровых лиц представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Показатели эндотелиальной дисфункции у пациентов с язвенным колитом и практически здоровых ровесников ($M \pm \sigma$)

Показатель	Пациенты с ЯК n=45	Практически здоровые n=12	P
ВЭФ, пг/мл	506,40±287,00	197,97±82,88	0,000*
ДЭЦ, x10 ⁴ /л в п/зр	6,47±4,22	2,00±1,48	0,000*
МАУ, мг/л	14,89±11,69	1,25±2,26	0,000*

Примечание: p – t-критерий; * - различия статистически достоверны ($p < 0,05$)

Стоит также отметить, что у женщин были зафиксированы более высокие показатели ВЭФ и МАУ, чем у мужчин (533,07±272,37 пг/мл, 15,29±11,79 мг/л, против 486,68±301,83 пг/мл, 14,63±11,84 мг/л) (табл. 20).

Таблица 20 – Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с язвенным колитом в зависимости от гендерной принадлежности ($M \pm \sigma$)

Показатель	Мужчины n=27	Женщины n=18	p
ВЭФ, пг/мл	486,68±301,83	533,07±272,37	0,6196
ДЭЦ, x10 ⁴ /л в п/зр	6,37±4,33	6,57±4,24	0,9013
МАУ, мг/л	14,63±11,84	15,29±11,79	0,8568

Примечание: p – t-критерий. Статистически значимых различий не выявлено

Однако проведенный статистический анализ не выявил достоверных различий: $p=0,6196$ и $p=0,8568$, соответственно.

К сожалению, при ЯК, также как и при БК, полученная тенденция по гендеру требует в дальнейшем сопоставления по тяжести атаки заболевания и по локализации патологического процесса в кишечнике.

Результаты корреляционного анализа показали, что такие клинические симптомы как общая слабость, повышение температуры тела, снижение массы тела и аппетита, тенезмы и примеси гноя в кале находились в прямой зависимости от концентрации ВЭФ и уровня ДЭЦ. Кроме того, была выявлена положительная связь средней силы между уровнем ВЭФ и ДЭЦ и частотой дефекаций за сутки ($r=0,62$, $p=0,000$ и $r=0,63$, $p=0,000$, соответственно).

Результаты корреляционного анализа показателей ЭД и частоты встречаемости жалоб пациентов с ЯК представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Результаты корреляционного анализа показателей ЭД и частоты встречаемости жалоб пациентов с язвенным колитом

Жалобы	ВЭФ, пг/мл		ДЭЦ, $\times 10^4$ /л		МАУ, мг/л	
	r	p	r	p	r	p
Общая слабость	0,33*	0,039*	0,35	0,061	-0,07	0,659
Повышение температуры тела	0,59*	0,000*	0,52*	0,004*	0,13	0,411
Снижение массы тела	0,43*	0,006*	0,54*	0,002*	-0,14	0,368
Снижение аппетита	0,51*	0,001*	0,57*	0,001*	0,03	0,849
Метеоризм	0,06	0,706	0,11	0,554	0,17	0,279
Абдоминальный болевой синдром	0,08	0,605	0,06	0,736	-0,22	0,151
Жидкий стул	0,12	0,467	0,14	0,451	-0,10	0,520
Примеси слизи в кале	0,18	0,269	0,12	0,545	-0,03	0,841
Примеси крови в кале	0,07	0,665	-0,08	0,678	0,09	0,529
Примеси гноя в кале	0,74*	0,000*	0,63*	0,000*	0,05	0,774
Тенезмы	0,39*	0,012*	0,37*	0,043*	0,23	0,138

Примечание: p - критерий и коэффициент корреляции Пирсона. * - статистически значимые результаты

Было отмечено, что у пациентов с тотальным поражением кишечника имелась тенденция к возрастанию степени ЭД. Обнаружено достоверное

увеличение количества ДЭЦ при тотальном колите ($8,69 \pm 4,77 \times 10^4/\text{л}$) по сравнению с дистальной локализацией ($4,63 \pm 3,20 \times 10^4/\text{л}$, $p=0,047$) и левосторонним поражением ($4,89 \pm 2,67 \times 10^4/\text{л}$, $p=0,043$) (табл. 22).

Таблица 22 – Показатели эндотелиальной дисфункции в зависимости от распространенности патологического процесса в кишечнике при язвенном колите

Показатель	Локализация патологического процесса			p
	Проктит	Левосторонняя	Тотальная	
ВЭФ, пг/мл	$452,44 \pm 200,79$	$425,82 \pm 192,19$	$608,96 \pm 372,48$	$p_{1-2}=0,744$ $p_{2-3}=0,120$ $p_{1-3}=0,217$
ДЭЦ, $\times 10^4/\text{л}$	$4,63 \pm 3,20$	$4,89 \pm 2,67$	$8,69 \pm 4,77$	$p_{1-2}=0,855$ $p_{2-3}=0,043^*$ $p_{1-3}=0,047^*$
МАУ, мг/л	$18,33 \pm 11,15$	$14,69 \pm 13,09$	$12,50 \pm 10,65$	$p_{1-2}=0,445$ $p_{2-3}=0,171$ $p_{1-3}=0,608$

Примечание: p – t-критерий. * - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Полученные данные подтверждены корреляционным анализом, где установлена положительная достоверная связь средней силы между уровнем ДЭЦ и локализацией патологического процесса: $r=0,43$, $p=0,018$.

При сравнительном анализе уровня ВЭФ в зависимости от тяжести атаки ЯК максимальные значения были получены при тяжелых формах заболевания ($656,69 \pm 325,72$ пг/мл). Тогда как при легкой атаке ЯК его концентрация в сыворотке крови составила $279,91 \pm 75,91$ пг/мл ($p=0,043$), а при средней тяжести – $504,02 \pm 121,93$ пг/мл (рис. 19).

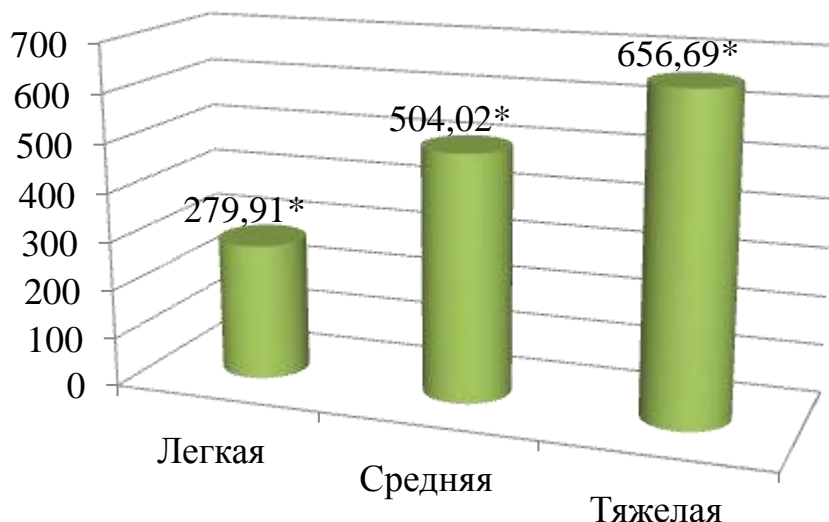


Рисунок 19 – Концентрация ВЭФ у пациентов с язвенным колитом в зависимости от тяжести атаки заболевания (пг/мл)

Примечание: * - различия показателя при различных степенях тяжести статистически достоверны ($p < 0,05$)

Тенденция к увеличению данного параметра в зависимости от тяжести процесса подтверждена корреляционным анализом: $r=0,8$, $p=0,0001$.

Средний уровень ДЭЦ в подгруппах с тяжелыми формами заболевания составил $8,67 \pm 4,27 \times 10^4$ /л, тогда как у лиц с легким и средним течением ЯК данный показатель был $3,40 \pm 2,01 \times 10^4$ /л ($p=0,002$) и $6,00 \pm 2,80 \times 10^4$ /л ($p=0,021$), соответственно. Было обнаружено, что уровень ДЭЦ плазмы также зависит от тяжести атаки ЯК: $r=0,73$, $p=0,001$. На рисунке 20 представлены изменения уровня ДЭЦ в зависимости от тяжести атаки.

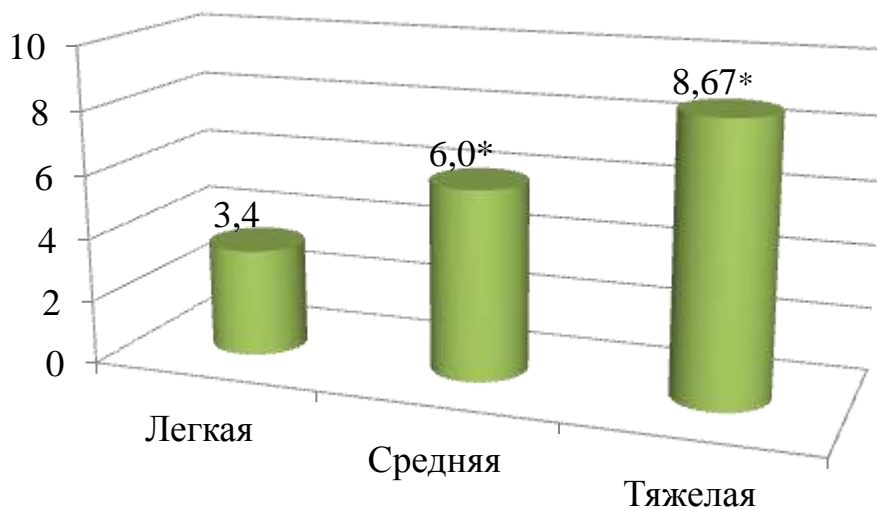


Рисунок 20 – Количество ДЭЦ у пациентов с язвенным колитом в зависимости от тяжести атаки заболевания ($\times 10^4/\text{л}$)

Примечание: * - различия показателя при среднетяжелой и тяжелой степенях тяжести статистически достоверны ($p < 0,05$)

Уровень МАУ также был выше при средних и тяжелых формах заболевания. Однако, статистически значимые различия данного показателя в зависимости от тяжести ЯК обнаружены не были (рис.21).

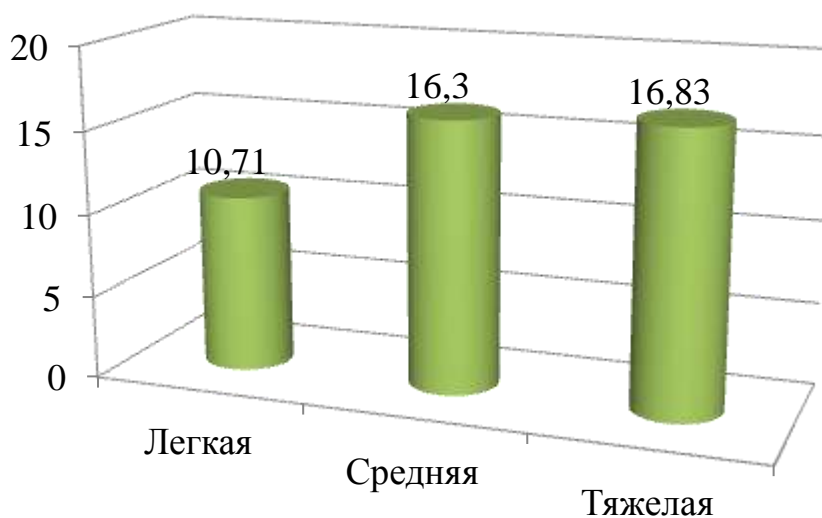


Рисунок 21 – Средний уровень МАУ у пациентов с язвенным колитом в зависимости от тяжести атаки заболевания (мг/л)

Примечание: статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$)

В работе было установлено, что у пациентов с ЯК уровни ВЭФ, ДЭЦ и МАУ непосредственно зависели от тяжести атаки ($K_i=0,82$, $p=0,000$, $\chi^2=31,8$), ($K_i=0,61$, $p=0,044$, $\chi^2=9,8$) и ($K_i=0,83$, $p=0,015$, $\chi^2=15,8$), соответственно.

Было выявлено, что среднее значение ВЭФ ($692,02 \pm 428,79$) пг/мл и ДЭЦ ($9,44 \pm 5,17 \times 10^4$ /л) у пациентов с системными проявлениями заболевания достоверно выше, чем в группе без внекишечных симптомов ЯК ($435,99 \pm 174,32$ пг/мл ($p=0,009$) и $5,19 \pm 3,06 \times 10^4$ /л ($p=0,009$), соответственно. Полученные данные подтверждены корреляционным анализом, при котором выявлены достоверные связи ВЭФ с поражением кожи в виде узловой эритемы ($r=0,41$, $p=0,009$), конъюнктивитом ($r=0,44$, $p=0,005$) и афтозным стоматитом ($r=0,63$, $p=0,000$) (табл. 23).

Таблица 23 – Результаты корреляционного анализа показателей ЭД и частоты встречаемости системных проявлений язвенного колита

Показатель	ВЭФ, пг/мл		ДЭЦ, $\times 10^4$ /л		МАУ, мг/л	
	r	p	r	p	r	p
Псориаз	-0,10	0,522	-0,04	0,844	-0,07	0,674
Узловая эритема	0,41*	0,009*	0,2	0,28	0,29	0,06
Конъюнктивит	0,44*	0,005*	0,49	0,007*	0,002	0,989
ПСХ	0,17	0,282	0,25	0,187	0,06	0,678
Афтозный стоматит	0,63*	0,000*	0,38	0,037*	0,07	0,663
Остеопороз	0,27	0,089	0,11	0,55	-0,06	0,678

Примечание: p - критерий и коэффициент корреляции Пирсона. * - статистически значимые результаты ($p < 0,05$)

Уровень ВЭФ у пациентов с осложнениями ЯК был достоверно выше, чем у лиц без осложнений заболевания и составил $829,56 \pm 537,61$ пг/мл, против

460,23±207,18 пг/мл ($p=0,006$). Подобным образом, количество ДЭЦ плазмы в данной группе имело достоверно более высокие значения ($11,25\pm 6,85 \times 10^4/\text{л}$, против $5,73\pm 3,28 \times 10^4/\text{л}$, $p=0,012$). При этом частота возникновения осложнений заболевания напрямую зависела от уровня ВЭФ ($r=0,43$, $p=0,006$) и количества ДЭЦ ($r=0,45$, $p=0,012$).

При сопоставлении показателей ЭД с частотой возникновения осложнений, в группе пациентов с ЯК, были выявлены значимые корреляции. Так, установлена прямая зависимость уровня ВЭФ и ДЭЦ от частоты кишечного кровотечения ($r=0,43$, $p=0,006$ и $r=0,38$, $p=0,037$, соответственно) и наличием стриктур толстого кишечника ($r=0,63$, $p=0,000$ и $r=0,45$, $p=0,012$, соответственно).

Распределение пациентов в зависимости от степени эндоскопической активности (ЭА) (Schroeder) представлено на рисунке 22.

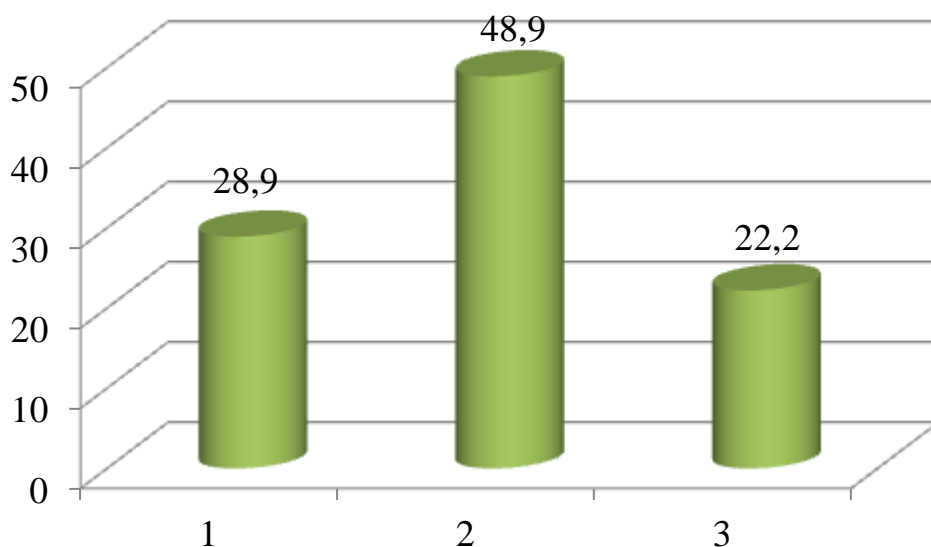


Рисунок 22 – Распределение пациентов с язвенным колитом в зависимости от эндоскопической активности (Schroeder)

В работе была также установлена зависимость показателей ЭД от эндоскопической активности заболевания (табл. 24).

Таблица 24 – Показатели ЭД у пациентов с язвенным колитом в зависимости от индекса эндоскопической активности (Schroeder) ($M \pm \sigma$)

Показатель	Индекс эндоскопической активности			p
	1	2	3	
ВЭФ, пг/мл	280,48±84,22	509,39±153,37	772,10±396,62	p₁₋₂=0,000* p₂₋₃=0,018* p₁₋₃=0,000*
ДЭЦ, $\times 10^4$ /л	4,20±2,82	5,42±4,20	10,88±3,98	p ₁₋₂ =0,361 p₂₋₃=0,003* p₁₋₃=0,001*
МАУ, мг/л	9,23±8,62	16,90±11,88	18,00±13,67	p ₁₋₂ =0,052 p ₂₋₃ =0,818 p ₁₋₃ =0,067

Примечание: p – t-критерий. * - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Было отмечено, что значения ВЭФ и ДЭЦ были достоверно выше при второй и третьей степени эндоскопической активности (Schroeder 2 и 3). Так, уровень ВЭФ в группе пациентов с Schroeder 1 составил 280,48±84,22 пг/мл, против 509,39±153,37 пг/мл ($p=0,0000$) при Schroeder 2 и 772,10±396,62 пг/мл ($p=0,0004$) при Schroeder 3. Количество ДЭЦ у пациентов с Schroeder 1 было 4,20±2,82 $\times 10^4$ /л, тогда как при Schroeder 2 данный показатель составил 5,42±3,20 $\times 10^4$ /л ($p=0,3608$), а при Schroeder 3 10,88±3,98 $\times 10^4$ /л ($p=0,0007$).

Для пациентов ЯК были выявлены достоверные корреляции между показателями ВЭФ, ДЭЦ и индексом эндоскопической активности. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Результаты корреляционного анализа маркеров ЭД с индексом эндоскопической активности у пациентов с язвенным колитом

Показатель	ВЭФ, пг/мл		ДЭЦ, $\times 10^4$ /л		МАУ, мг/л	
	r	p	r	p	r	p
ЭА (Schroeder)	0,64*	0,000*	0,60*	0,000*	0,29	0,059

Примечание: p - критерий и коэффициент корреляции Пирсона. * - статистически значимые результаты ($p < 0,05$)

Было установлено, что у лиц с ЯК степень эндоскопической активности была взаимосвязана с величинами ВЭФ и ДЭЦ. Так, выявлена положительная связь средней силы уровня ВЭФ и степени эндоскопической активности ($K_i=0,63$, $p=0,008$, $\chi^2=14,2$), а также с ДЭЦ ($K_i=0,85$, $p=0,02$, $\chi^2=14,8$). Однако, зависимости между индексом Schroeder и уровнем МАУ установлено не было ($K_i=0,28$, $p=0,541$, $\chi^2=1,2$).

При оценке параметров ОАК в зависимости от тяжести атаки заболевания, отмечена незначительная тенденция к снижению количества эритроцитов и увеличению лейкоцитоза, что является характерным для данной нозологии. Параметры ОАК в зависимости от тяжести атаки ЯК представлены в таблице 26.

Таблица 26 - Результаты общеклинического анализа крови в зависимости от тяжести атаки язвенного колита ($M \pm \sigma$)

Показатель	Тяжесть атаки ЯК			p
	Легкая	Средняя	Тяжелая	
Нв, г/л	138,09±19,22	120,48±28,92	122,56±25,22	p ₁₋₂ =0,077 p ₂₋₃ =0,787 p ₁₋₃ =0,075
Эритроциты, x10 ¹² /л	4,63±0,60	4,41±0,69	4,37±0,67	p ₁₋₂ =0,388 p ₂₋₃ =0,813 p ₁₋₃ =0,271
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	7,64±3,83	7,95±3,72	8,16±3,94	p ₁₋₂ =0,825 p ₂₋₃ =0,847 p ₁₋₃ =0,713
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	287,38±99,70	297,29±143,51	292,00±131,57	p ₁₋₂ =0,172 p ₂₋₃ =0,917 p ₁₋₃ =0,931

Примечание: p – t-критерий. Статистически значимых различий нет ($p > 0,05$)

Установлена обратная связь между концентрацией ВЭФ сыворотки и параметрами ОАК, а именно с уровнем гемоглобина ($r = -0,44$, $p = 0,004$) и количеством эритроцитов ($r = -0,39$, $p = 0,011$), а также прямая связь с количеством тромбоцитов ($r = 0,32$, $p = 0,047$). Уровень лейкоцитов крови прямо коррелировал с количеством ДЭЦ плазмы ($r = 0,51$, $p = 0,004$).

В группе пациентов ЯК уровень МАУ не зависел от величин показателей ОАК (таблица 27).

Таблица 27 – Результаты корреляционного анализа показателей ОАК и маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с язвенным колитом

Показатель	ВЭФ, пг/мл		ДЭЦ, $\times 10^4$ /л		МАУ, мг/л	
	r	p	r	p	r	p
Нв, г/л	-0,44*	0,004*	-0,35	0,059	-0,22	0,156
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	-0,39*	0,011*	-0,28	0,137	0,02	0,891
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	0,26	0,104	0,51*	0,004*	0,03	0,836
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	0,32*	0,047*	0,26	0,173	-0,06	0,712

Примечание: p - критерий и коэффициент корреляции Пирсона. * - статистически значимые результаты

Необходимо отметить, что исследование маркеров системного воспаления у пациентов с ЯК, обнаружило некоторые особенности. Было выявлено, что такие показатели как СОЭ, СРБ, ФНО- α , альфа1-глобулин и фибриноген превышали нормальные значения (таблица 28).

Таблица 28 - Средние значения показателей системного воспаления и их уровень у пациентов с язвенным колитом ($M \pm \sigma$)

Показатель	Единицы измерения	ЯК	Нормальные значения
СОЭ	мм/ч	22,02 \pm 4,58	2-25
СРБ	мг/л	8,30 \pm 2,67	0-5
ФНО- α	пг/мл	1,05 \pm 0,54	0
Альфа1-глобулин	%	4,30 \pm 0,56	2,2-4,2
Альфа2-глобулин	%	10,16 \pm 1,10	7,9-10,9
Фибриноген	г/л	4,23 \pm 0,64	2-4

Далее, при оценке уровня маркеров системного воспаления в зависимости от тяжести атаки ЯК было замечено их возрастание по мере усугубления тяжести воспаления. Изменение параметров системного воспаления в зависимости от тяжести атаки ЯК представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Показатели системного воспаления в зависимости от тяжести атаки язвенного колита ($M \pm \sigma$)

Показатель	Тяжесть атаки ЯК			P
	Легкая	Средняя	Тяжелая	
СОЭ, мм/час	11,57±9,53	22,83±15,01	24,07±16,46	p₁₋₂=0,008* p ₂₋₃ =0,781 p₁₋₃=0,004*
СРБ, мг/л	2,70±1,85	8,07±7,59	11,02±10,43	p₁₋₂=0,006* p ₂₋₃ =0,259 p₁₋₃=0,001*
ФНО-α, пг/мл	0,46±0,27	0,99±0,62	1,40±0,99	p ₁₋₂ =0,132 p ₂₋₃ =0,498 p ₁₋₃ =0,083
Альфа1-глобулин, %	3,82±0,97	4,40±1,53	4,22±1,49	p ₁₋₂ =0,343 p ₂₋₃ =0,736 p ₁₋₃ =0,504
Альфа2-глобулин, %	10,32±4,57	9,79±2,22	10,35±2,23	p ₁₋₂ =0,765 p ₂₋₃ =0,483 p ₁₋₃ =0,985
Фибриноген, г/л	4,12±1,41	4,12±1,45	4,35±1,40	p ₁₋₂ =1,000 p ₂₋₃ =0,729 p ₁₋₃ =0,807

Примечание: p - t-критерий. * - данные статистически достоверны ($p < 0,05$)

Так, величина СОЭ при легком течении заболевания имела достоверно более низкое значение, чем при средних и тяжелых формах ЯК ($11,57 \pm 9,53$ мм/час, против $22,83 \pm 15,01$ мм/час ($p=0,008$) и $24,07 \pm 16,46$ мм/час ($p=0,004$)). Концентрация СРБ крови также достигала своих максимальных показателей при тяжелой ($11,02 \pm 10,43$ мг/л) и средней тяжести заболевания ($8,07 \pm 7,59$ мг/л), против $2,70 \pm 1,85$ мг/л при легкой атаке ($p=0,001$ и $0,006$, соответственно).

Как и в группе с БК, у пациентов с ЯК были выявлены связи показателей ЭД и маркеров системного воспаления. Данные корреляционного анализа представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Результаты корреляционного анализа показателей ЭД и маркеров системного воспаления у пациентов с язвенным колитом

Показатель	ВЭФ, пг/мл		ДЭЦ, $\times 10^4$ /л		МАУ, мг/л	
	г	р	г	р	г	р
СОЭ, мм/час	0,55*	0,000*	0,39*	0,035*	0,06	0,709
СРБ, мг/л	0,51*	0,001*	0,52	0,003*	0,13	0,413
ФНО- α , пг/мл	0,30	0,059	0,07	0,709	-0,07	0,646
Альфа1-глобулин, %	0,17	0,305	-0,10	0,585	0,08	0,614
Альфа2-глобулин, %	0,01	0,941	0,26	0,164	-0,28	0,063
Фибриноген, г/л	0,06	0,734	0,71*	0,000*	0,30	0,047*

Примечание: р - критерий и коэффициент корреляции Пирсона. * - статистически значимые результаты

В таблице 30 показано, что повышенные концентрации ВЭФ ассоциировались с уровнем СОЭ ($r=0,55$, $p=0,000$) и СРБ ($r=0,51$, $p=0,001$). Значение ДЭЦ у больных ЯК прямо коррелировало с величинами СОЭ ($r=0,39$,

$p=0,003$), СРБ ($r=0,52$, $p=0,003$) и фибриногена ($r=0,71$, $p=0,000$). Аналогичная взаимосвязь выявлена между уровнем МАУ и количеством фибриногена крови ($r=0,3$, $p=0,047$).

3.3. Сравнительная характеристика дисфункции эндотелия при болезни Крона и язвенном колите

При сравнительном анализе уровня маркеров ЭД при БК и ЯК было отмечено, что уровень ВЭФ, ДЭЦ и МАУ несколько выше в группе пациентов с БК, что, вероятно, обусловлено трансмуральным характером поражения СО кишечника при данной патологии, а также преобладанием у трети пациентов в данной группе тяжелых форм заболевания. Однако статистически достоверных различий выявлено не было. Так, концентрация ВЭФ в сыворотке при БК составила $528,85 \pm 334,65$ пг/мл, против $506,40 \pm 287,00$ пг/мл при ЯК ($p=0,802$). Количество ДЭЦ в группе с БК составило $6,63 \pm 3,46 \times 10^4$ /л, против $6,47 \pm 4,22 \times 10^4$ /л при ЯК ($p=0,898$). Уровень МАУ при БК также незначительно превышал аналогичный показатель в группе с ЯК ($15,94 \pm 13,81$ мг/л, против $14,89 \pm 11,69$, соответственно ($p=0,77$)) (табл. 31).

Таблица 31 – Результаты сравнительного анализа показателей ЭД при болезни Крона и язвенном колите ($M \pm \sigma$)

Показатель	Пациенты с БК	Пациенты с ЯК	p
ВЭФ, пг/мл	$528,85 \pm 334,65$	$506,40 \pm 287,00$	0,802
ДЭЦ, $\times 10^4$ /л	$6,63 \pm 3,46$	$6,47 \pm 4,22$	0,898
МАУ, мг/л	$15,94 \pm 13,81$	$14,89 \pm 11,69$	0,770

Примечание: p – t-критерий. Статистически значимых различий нет ($p > 0,05$)

При оценке маркеров эндотелиальной дисфункции в зависимости от локализации патологического процесса в кишечнике выявлены некоторые особенности. Так, при распространенных формах БК уровень ВЭФ и МАУ достоверно выше, чем даже при тотальном колите при ЯК ($831,45 \pm 194,06$ пг/мл и $25,00 \pm 10,00$ мг/л, против $425,82 \pm 192,19$ пг/мл ($p=0,011$) и $12,50 \pm 10,65$ мг/л ($p=0,048$)).

Анализ показателей ЭД при различных степенях тяжести БК и ЯК установил, что их уровни при тяжелом течении БК значительно превышали данные показатели при ЯК. Так, концентрация ВЭФ при тяжелых формах БК составила $950,66 \pm 229,57$ пг/мл, тогда как при ЯК его уровень был $656,69 \pm 25,72$ пг/мл. К сожалению данные изменения носили лишь характер тенденции, и не были подтверждены статистическим анализом ($p=0,06$) (рис. 23).

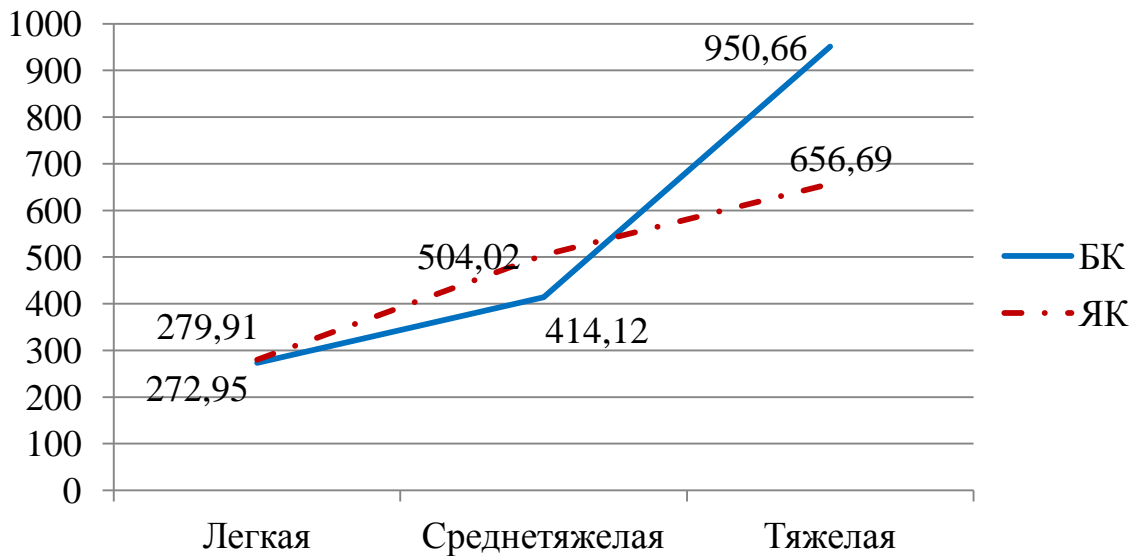


Рисунок 23 – Концентрация ВЭФ в зависимости от тяжести атаки болезни Крона и язвенного колита (пг/мл)

Примечание: статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$)

Аналогичная тенденция была отмечена при исследовании количества ДЭЦ плазмы (рис. 24).

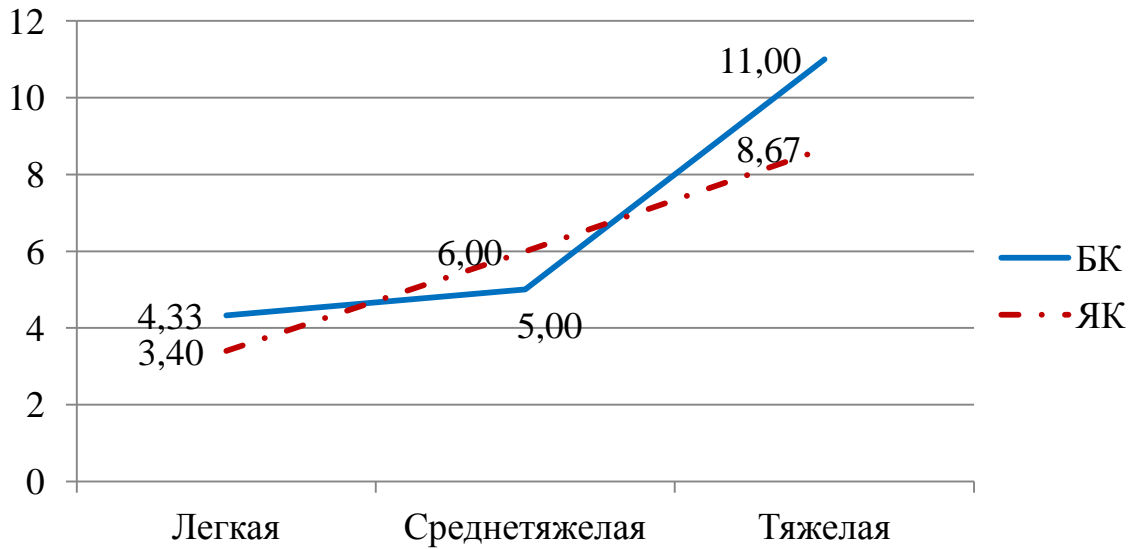


Рисунок 24 - Концентрация ДЭЦ в зависимости от тяжести атаки болезни Крона и язвенного колита ($\times 10^4/\text{л}$)

Примечание: статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$)

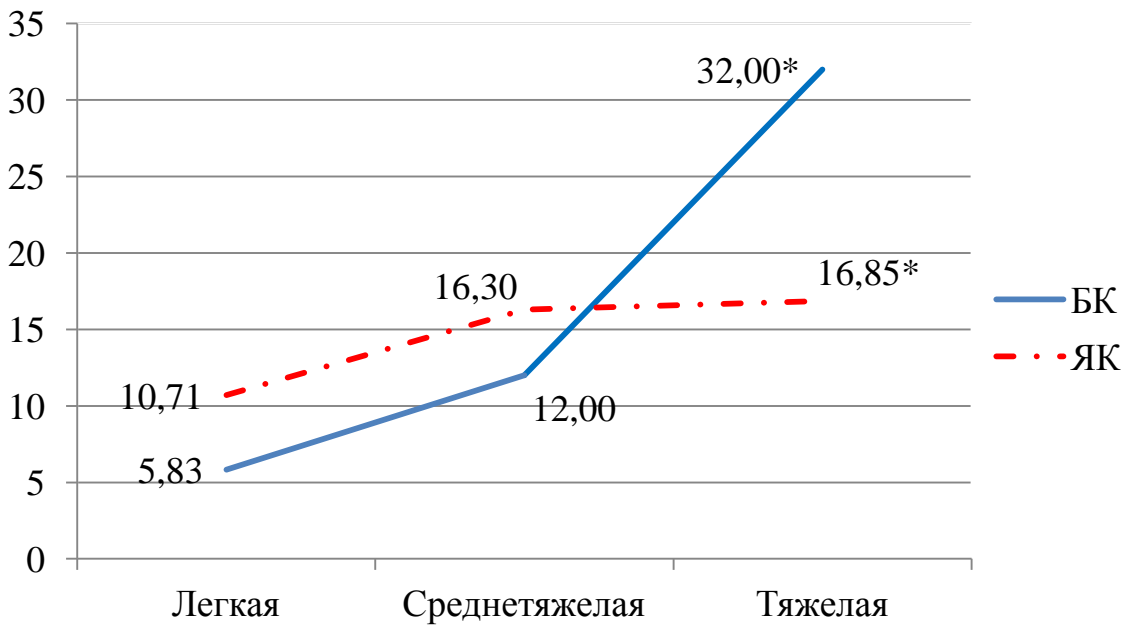


Рисунок 25 – Концентрация МАУ в зависимости от тяжести атаки болезни Крона и язвенного колита (мг/л)

Примечание: *- различия показателя при тяжелом течении БК и ЯК статистически достоверны ($p < 0,05$)

Рисунок 25 демонстрирует изменение уровня МАУ в зависимости от степени тяжести атаки БК и ЯК. При тяжелых формах его величина была в 2,5 раза выше в группе с БК ($32,00 \pm 10,95$ мг/л), чем в группе ЯК ($16,85 \pm 4,02$ мг/л, $p=0,04$).

Несмотря на то, что у одной трети пациентов с БК диагностированы системные проявления заболевания, при сравнительном анализе показателей ЭД достоверных различий между БК и ЯК в зависимости от наличия внекишечных проявлений выявлено не было. Данные сравнительного анализа показателей ЭД при БК и ЯК в зависимости от внекишечных проявлений представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Результаты сравнительного анализа маркеров ЭД при болезни Крона и язвенном колите в зависимости от внекишечных проявлений ($M \pm \sigma$)

Показатели	Пациенты с БК		Пациенты с ЯК		p
	Без внекишечных проявлений (1)	С внекишечными проявлениями (2)	Без внекишечных проявлений (3)	С внекишечными проявлениями (4)	
ВЭФ, пг/мл	$434,01 \pm 81,46$	$591,30 \pm 168,59$	$435,99 \pm 174,32$	$692,02 \pm 428,79$	$p_{1-3}=0,42$ $p_{2-4}=0,66$
ДЭЦ, $\times 10^4$ /л	$5,50 \pm 2,68$	$8,20 \pm 1,98$	$5,19 \pm 3,06$	$9,44 \pm 5,17$	$p_{1-3}=0,52$ $p_{2-4}=0,66$
МАУ, мг/л	$10,45 \pm 7,23$	$28,00 \pm 17,89$	$15,30 \pm 11,72$	$13,64 \pm 12,06$	$p_{1-3}=0,21$ $p_{2-4}=0,08$

Примечание: p – t-критерий. Статистически значимых различий нет ($p > 0,05$)

Однако, в группе пациентов с ЯК имеющих внекишечные проявления заболевания наблюдалась более выраженная тенденция в повышении ВЭФ ($692,02 \pm 428,79$) и ДЭЦ ($9,44 \pm 5,17 \times 10^4$ /л), а уровень МАУ соответствовал

референсным значениям ($13,64 \pm 12,06$ мг/л). Тогда как у больных БК с системными проявлениями уровень МАУ был превышен и составил ($28,00 \pm 17,89$ мг/л).

Похожая ситуация наблюдалась при оценке величин показателей ЭД при осложненном течении ВЗК. Было установлено, что в группе пациентов ВЭФ, ДЭЦ и МАУ выше, чем в группе БК. Так, уровень ВЭФ при осложненном течении ЯК составил $829,56 \pm 537,61$ пг/мл, против $623,43 \pm 355,62$ пг/мл. Количество ДЭЦ в группе пациентов ЯК превышало аналогичный показатель в группе с БК ($11,25 \pm 6,85 \times 10^4$ /л, против $4,60 \pm 1,95 \times 10^4$ /л). Уровень МАУ также был выше в группе ЯК, однако его уровень не превысил нормальных значений.

К сожалению, перечисленные изменения носили лишь характер тенденции и не были подтверждены статистическим анализом (табл. 33).

Таблица 33 – Результаты сравнительного анализа маркеров ЭД при болезни Крона и язвенном колите в зависимости от осложнений основного заболевания ($M \pm \sigma$)

Показатели	Пациенты с БК		Пациенты с ЯК		p
	Без осложнений (1)	С осложнениями (2)	Без осложнений (3)	С осложнениями (4)	
ВЭФ, пг/мл	$320,78 \pm 158,4$	$623,43 \pm 355,62$	$460,23 \pm 207,18$	$829,56 \pm 537,61$	$p_{1-3}=0,16$ $p_{2-4}=0,37$
ДЭЦ, $\times 10^4$ /л	$4,60 \pm 1,95$	$7,55 \pm 3,67$	$5,73 \pm 3,28$	$11,25 \pm 6,85$	$p_{1-3}=0,47$ $p_{2-4}=0,19$
МАУ, мг/л	$7,00 \pm 8,37$	$20,00 \pm 14,14$	$13,57 \pm 7,48$	$15,14 \pm 12,39$	$p_{1-3}=0,16$ $p_{2-4}=0,29$

Примечание: p – t-критерий. Статистически значимых различий нет ($p > 0,05$)

Резюме.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с ВЗК наблюдаются проявления ЭД. При этом существуют различия ЭД в зависимости от клинико-эндоскопического варианта болезней, наличия системных проявлений и осложнений заболеваний.

Так у пациентов с БК установлена корреляция между сывороточной концентрацией ВЭФ и распространенностью патологического процесса по кишке. Также было установлено, что уровень ВЭФ достоверно выше у лиц с энтероколитом, чем при изолированном поражении толстой или тонкой кишки. Оценивая величины ВЭФ, ДЭЦ и МАУ выявлено, что значения всех трех изучаемых показателей напрямую зависят от тяжести атаки заболевания. Более того, отмечено, что уровень МАУ был достоверно выше у лиц с БК, имеющих внекишечные проявления и осложнения основного заболевания. Также установлена связь МАУ и ДЭЦ с развитием таких осложнений БК как парапроктит и кишечные свищи. Дополнительно выявлена абсолютная линейная корреляция изучаемых маркеров ЭД с показателями системного воспаления, а именно с уровнем СОЭ, СРБ, ФНО- α и фибриногеном.

В группе с ЯК количество ДЭЦ имело достоверно более высокие значения при тотальном колите, чем при левосторонней и дистальной локализации. Два исследуемых показателя ЭД из трех, а именно ВЭФ и ДЭЦ, имели связи с тяжестью атаки ЯК. Кроме того, было отмечено, что уровни ВЭФ и ДЭЦ находились в зависимости от степени эндоскопической активности, наличия системных проявлений и осложнений. Также выявлены взаимосвязи маркеров ЭД с показателями системного воспаления: СОЭ, СРБ и фибриногеном.

Отдельно следует отметить, что при БК, по сравнению с ЯК, проявления ЭД являются более выраженными, что можно объяснить особенностями типа воспаления и глубиной поражения пищеварительной трубки при данном фенотипе ВЗК.

ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЛИЦ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

На первом этапе нашего исследования были выявлены особенности ЭД в зависимости от выраженности клинических симптомов заболевания, распространенности патологического процесса в кишечнике, тяжести атаки БК и ЯК, наличия системных проявлений и осложнений заболеваний. Кроме того, была определена взаимосвязь данных показателей с маркерами системного воспаления.

Поэтому следующим этапом работы стало построение математических (прогностических) моделей для определения тяжести атаки заболевания с использованием метода множественной регрессии. При этом в качестве зависимой переменной выступила степень тяжести атаки БК и ЯК. Маркеры ЭД, показатели системного воспаления, степень эндоскопической активности выступили в качестве предикторов.

4.1. Маркеры эндотелиальной дисфункции как критерии тяжести атаки при болезни Крона

Проведенный статистический анализ установил наличие достоверной корреляции тяжести атаки БК с маркерами ЭД (ВЭФ, ДЭЦ и МАУ), с уровнем показателей системного воспаления (СОЭ, СРБ и фибриногеном), а также с наличием осложнений заболевания. Однако, при оценке коэффициента линейной корреляции Пирсона, сильная связь прослеживалась лишь для уровня ВЭФ ($r=0,850$, $p=0,0000$), ДЭЦ ($r=0,803$, $p=0,0002$), МАУ ($r=0,797$, $p=0,0002$), СОЭ ($r=0,874$, $p=0,0000$) и СРБ ($r=0,710$, $p=0,0002$).

Взаимосвязь тяжести атаки БК от показателей ЭД и маркеров системного воспаления представлены на рисунке 26.

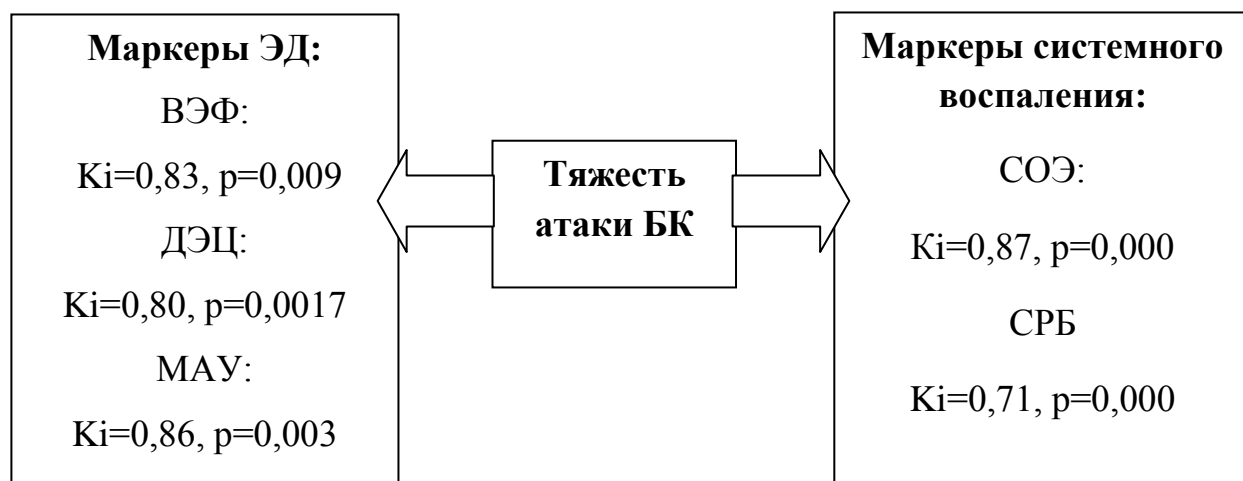


Рисунок 26 - Взаимосвязь тяжести атаки болезни Крона с маркерами ЭД и системного воспаления.

Примечание: Ki – коэффициент сопряженности Пирсона

На основании величины коэффициента парной корреляции (R) было подтверждено максимальное влияние перечисленных пяти параметров на тяжесть атаки БК: ВЭФ (R = 0,8269; p < 0,0001), ДЭЦ (R = 0,7773; p = 0,000001), МАУ (R = 0,8300; p < 0,0001), СОЭ (R = 0,73450; p = 0,000009), СРБ (R = 0,6820; p = 0,000006).

Построенное нами уравнение множественной зависимости (регрессии) выглядит следующим образом:

$$Y = -0,2421 + 0,0016 * X_1 + 0,0602 * X_2 + 0,0442 * X_3 + 0,0047 * X_4 - 0,0104 * X_5, \quad (1)$$

где Y – прогнозируемая степень тяжести атаки (0, 1, 2, 3),

-0,2421 – константа; 0,0016, 0,0602, 0,0442, 0,0047, 0,0104 – коэффициенты, вычисленные методом множественной регрессии,

X₁ – величина ВЭФ (пг/мл),

X₂ – величина ДЭЦ (x10⁴/л),

X₃ – величина МАУ (мг/л),

X₄ – величина СОЭ (мм/час),

X₅ – величина СРБ (мг/л).

Установлено, что значение Y менее 0,4 свидетельствует об отсутствии атаки, то есть о ремиссии болезни Крона. При уровне Y в интервале от 0,4 до 1,4

следует говорить о легкой степени тяжести атаки. Значение в диапазоне от 1,5 до 2,4 свидетельствует об атаке средней степени тяжести, а при $Y \geq 2,5$ и более – степень атаки будет соответствовать тяжелой.

Полученная зависимость является выраженной (множественный $R = 0,8979$, $R^2 = 0,8061$) и статистически достоверной (критерий Фишера $F = 18,297$; $p < 0,000001$).

Для определения диагностической точности модели, все пациенты были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу вошли 12 практически здоровых лиц, не имеющих активности заболевания (ТА 0). Вторую группу составили 16 пациентов, с БК различной степени тяжести (ТА 1-3) (табл.34).

Таблица 34 – Результаты оценки точности прогноза тяжести атаки болезни Крона

Фактически: Методика:	Заболевание		Всего
	присутствует	отсутствует	
Определены как больные	14	1	15
Определены как здоровые	2	11	13
Всего	16	12	28
Чувствительность методики ($14 / 16 \cdot 100$)		87,5 %	
Специфичность методики ($11 / 12 \cdot 100$)		91,7 %	
Показатель воспроизводимости ($14 / (28 - 11) \cdot 100$)		82,4 %	
Показатель соответствия ($((14 + 11) / 28 \cdot 100$)		89,3 %	

Согласно полученным результатам диагностическая точность модели оказалась весьма высокой. Так, лишь у одного пациента из первой подгруппы результаты были ложноположительными, у двух пациентов из второй подгруппы – ложноотрицательными. Чувствительность и специфичность модели также достаточно высоки (87,5% и 91,7%, соответственно).

Клинический пример 1.

Пациент П., 32 года. Месяц назад установлен диагноз: болезнь Крона, впервые установленная форма, с локализацией патологического процесса в восходящем, поперечно-ободочном и нисходящем отделах толстой кишки, легкое течение. Лечение не получал. На момент осмотра предъявляет жалобы на учащение стула до 3-4 раз в сутки, периодически с прожилками крови и слизи, умеренные спастические боли по левому фланку, усиливающиеся перед актом дефекации, общую слабость.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые чистые, физиологической окраски. Температура тела 36,8°C. Тоны сердца звучные, правильного ритма. Артериальное давление 125/80 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 68 в минуту. При аускультации в легких выслушивается везикулярное дыхание, без хрипов. Живот при пальпации мягкий, чувствительный по левому фланку и в левой подвздошной области. Диурез в норме. Стул кашицей, на момент обследования – без патологических примесей.

Общий анализ мочи без патологических изменений. В общем анализе крови: Нв – 120 г/л, Эр – $3,98 \times 10^{12}/л$, тромбоциты – $214 \times 10^9/л$, лейкоцитарная формула не изменена, СОЭ - 23 мм/час. В биохимическом анализе крови – без изменений, уровень СРБ равен 4,4 мг/л. Исследование маркеров ЭД: ВЭФ сыворотки составил 276,5 пг/мл, ДЭЦ - $6 \times 10^4/л$; МАУ – 10 мг/л.

Рассчитываем тяжесть атаки: $Y = -0,2421 + 0,0016 * 276,5 + 0,0602 * 6 + 0,0442 * 10 + 0,0047 * 23 - 0,0104 * 4,4 = 1,06$, полученный результат соответствует легкой степени атаки болезни Крона. При определении тяжести атаки согласно критериям, предложенным Обществом по изучению ВЗК, получаем аналогичный результат (легкую атаку заболевания).

Клинический пример 2.

Пациентка Б., 39 лет. Поступила в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на частый жидкий стул до 5-6 раз в сутки (из них 2-3 раза в ночное время) с примесью алой крови в небольшом количестве, боли ноющего характера

в околопупочной области, повышение температуры тела до 37,5-38 °С к вечеру, общую слабость.

Из анамнеза известно, что боли в животе беспокоят длительное время, учащение стула в течение 1 месяца, в последние 5 дней отметила повышение температуры тела. Не обследована.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы бледные, чистые. Тоны сердца ритмичные, артериальное давление 115/70 мм рт. ст., пульс 86 в минуту. Живот мягкий, умеренно болезненный в околопупочной и правой подвздошной области. Нижний край печени не выходит из-под реберной дуги, селезенка не увеличена. Диурез достаточный. Стул жидкий, с прожилками крови и слизи в умеренном количестве.

В общем анализе мочи – без патологических изменений. В общем анализе крови: Нв – 96 г/л, эритроциты – $3,5 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 330×10^9 /л, лейкоциты – $10,9 \times 10^9$ /л, сдвиг лейкоцитарной формулы до юных форм – 1%, СОЭ - 37 мм/час. В биохимическом анализе крови СРБ – 10 мг/л. Исследование маркеров эндотелиальной дисфункции выявило повышение ВЭФ до 517,9 пг/мл, ДЭЦ до 6×10^4 /л и МАУ до 20 мг/л. На фиброколоноскопии: гранулематозный процесс в илеоцекальной области, не исключается формирование тонко-толстокишечного свища. В биоптате слизистой терминального отдела подвздошной кишки – болезнь Крона.

Выполняем расчет тяжести атаки по формуле: $Y = -0,2421 + 0,0016 * 517,9 + 0,0602 * 6 + 0,0442 * 20 + 0,0047 * 37 - 0,0104 * 10 = 1,9$, полученный результат свидетельствует о средней степени тяжести заболевания. Данный результат подтвержден критериями Общества по изучению ВЗК (атака заболевания соответствует средней степени тяжести).

Окончательный диагноз: Болезнь Крона в форме илеоколита с поражением терминального отдела подвздошной кишки, средне-тяжелое течение, осложненная формированием тонко-толстокишечного свища.

4.2. Маркеры эндотелиальной дисфункции как критерии тяжести атаки при язвенном колите

В группе пациентов с ЯК статистически достоверные корреляции тяжести атаки заболевания установлены с двумя показателями ЭД: ВЭФ и ДЭЦ, тремя показателями системного воспаления: СОЭ, СРБ, фибриногеном, с частотой актов дефекации за сутки, а также со степенью эндоскопической активности ЯК.

При оценке величины коэффициента парной корреляции (R) максимальное влияние на тяжесть атаки ЯК было лишь у трех признаков: ВЭФ ($R = 0,7968$; $p < 0,0001$), ДЭЦ ($R = 0,7136$; $p < 0,0001$) и степени эндоскопической активности (по шкале Schroeder) ($R = 0,9403$; $p < 0,0001$).

На рисунке 27 представлена взаимосвязь тяжести атаки ЯК с некоторыми маркерами ЭД и степенью эндоскопической активности процесса.

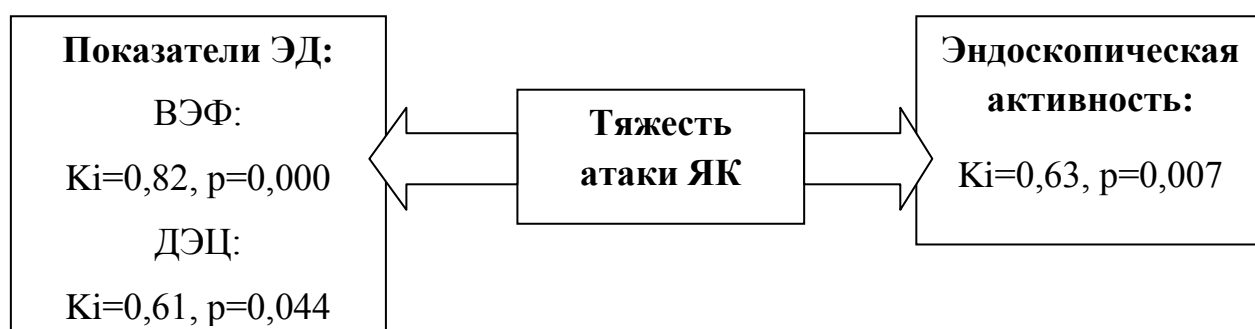


Рисунок 27 – Степень взаимосвязи тяжести атаки язвенного колита с маркерами ЭД и эндоскопической активностью заболевания.

Примечание: K_i – коэффициент сопряженности Пирсона

На втором этапе нашего исследования построено уравнение множественной регрессии, где тяжесть атаки выступила в качестве независимого критерия, а ВЭФ, ДЭЦ и эндоскопическая активность заболевания – в качестве предикторов. Полученное уравнение выглядит следующим образом:

$$Y = 0,0121 + 0,0003 \cdot X_1 + 0,0338 \cdot X_2 + 0,7476 \cdot X_3, \quad (2)$$

где Y – прогнозируемая степень тяжести атаки (0, 1, 2, 3),

0,0121 – константа; 0,0003, 0,0338, 0,7476 – коэффициенты, вычисленные методом множественной регрессии,

X_1 – величина ВЭФ (пг/мл),

X_2 – величина ДЭЦ ($\times 10^4$ /л),

X_3 – степень эндоскопической активности (по шкале Schroeder) (0, 1, 2, 3).

Значение Y менее 0,4 свидетельствует об отсутствии атаки, то есть о ремиссии ЯК. При уровне Y в интервале от 0,4 до 1,4 следует говорить о легкой степени тяжести атаки ЯК. Значение в диапазоне от 1,5 до 2,4 свидетельствует об атаке средней степени тяжести. А при Y 2,5 и более – степень атаки будет соответствовать тяжелой.

Установленная зависимость является выраженной (множественный $R = 0,9515$, $R^2 = 0,9054$), а также статистически достоверной (критерий Фишера $F = 121,210$; $p < 0,000001$).

Полученный способ изучен на 30 пациентах ЯК, находящихся в стадии обострения и с впервые выявленными формами заболевания, а также на 12 практических здоровых ровесников. В таблице 35 представлены результаты анализа точности полученной модели.

Таблица 35 – Результаты оценки точности прогноза тяжести атаки язвенного колита

Фактически: Методика:	Заболевание		Всего
	присутствует	отсутствует	
Определены как больные	29	1	30
Определены как здоровые	1	11	12
Всего	30	12	42
Чувствительность методики ($29 / 30 \cdot 100$)			96,7 %
Специфичность методики ($11 / 12 \cdot 100$)			91,7 %
Показатель воспроизводимости ($29 / (42 - 11) \cdot 100$)			93,5 %
Показатель соответствия ($(29 + 11) / 42 \cdot 100$)			95,2 %

Так, при оценке тяжести атаки заболевания с использованием полученной формулы, мы видим, что из 42 обследованных пациентов ложные результаты получены лишь в двух случаях. Диагностическая точность модели подтверждается высокими показателями чувствительности (96,7%) и специфичности (91,7%).

Клинический пример 3.

Пациентка П., 25 лет. Два месяца назад, после перенесенного психоэмоционального стресса, заметила учащение стула до 6-7 раз в сутки, с примесью слизи и алой крови в значительном количестве, повышение температуры тела до 37,5-38°C к вечеру, боли спастического характера в гипогастрии, усиливающиеся перед актом дефекации, умеренную общую слабость. Госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы бледные, чистые. Артериальное давление 115/70 мм рт. ст. Пульс 84 в минуту. Частота дыхания 16 в минуту. При аускультации в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Живот визуально не вздут. При пальпации живот мягкий, умеренно болезненный в левой подвздошной и надлобковой областях. Размеры печени в пределах нормы. Селезенка не увеличена. Диурез без особенностей. Стул жидкий с примесью алой крови и слизи в умеренном количестве.

Общий анализ крови и мочи без патологических изменений. В биохимическом анализе крови – незначительное повышение СРБ до 8 мг/л. Уровень ВЭФ сыворотки составил 545,1 пг/мл, ДЭЦ - 7×10^4 /л. На фиброколоноскопии выявлено отсутствие гаустраций на протяжении всей толстой кишки, гиперемия слизистой с наличием псевдополипов, единичных эрозий и выраженной контактной кровоточивостью (Schroeder 2).

Выполняем расчет тяжести атаки по формуле:
 $TA = 0,0121 + 0,0003 * 545,1 + 0,0338 * 7 + 0,7476 * 2 = 1,9$, полученный результат соответствует средней степени тяжести. При оценке индекса Мейо получен аналогичный результат – 8 баллов (средняя степень тяжести атаки заболевания).

Окончательный диагноз: Язвенный колит, тотальное поражение, атака средней степени тяжести.

Клинический пример 4.

Больная М., 30 лет. В течение двух лет наблюдается у гастроэнтеролога с диагнозом: язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, левостороннее поражение. Принимала Сульфасалазин 3 гр/сут, в течение последнего года, в связи с хорошим самочувствием самостоятельно отменила базисную терапию.

На протяжении последних трех месяцев отмечает повышение температуры тела до 38,0-38,5°C. Снижение массы тела на 15 кг. Частый жидкий стул до 12-15 раз в сутки (из них 5 раз в ночное время) с примесью алой крови в значительном количестве, а также с прожилками слизи. Боли по ходу толстого кишечника, больше по левому фланку, левой и правой подвздошной области, выраженную общую слабость.

Объективно: состояние средней степени тяжести, кожные покровы бледные, сухие. Тоны сердца несколько приглушены, ритмичные. Артериальное давление 110/60 мм рт. ст. Пульс 90 ударов в минуту. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхания 18 в минуту. Живот мягкий, умеренно болезненный по левому фланку и в правой подвздошной области. Диурез достаточный. Стул жидкий, с примесями алой крови и слизи в большом количестве.

В общем анализе мочи – бактериурия на два креста, лейкоциты до 10 в п/зр. В общем анализе крови: снижение уровня гемоглобина до 98 г/л, эритроцитов до $3,2 \times 10^{12}/л$, лейкоцитоз – $12 \times 10^9/л$, со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до юных форм – 2%, СОЭ – 30 мм/час. В биохимическом анализе крови: повышение уровня СРБ до 12 мг/л, фибриногена до 9 г/л. ВЭФ сыворотки равен 1099,0 пг/мл, ДЭЦ – $19 \times 10^4/л$. На фиброколоноскопии: выявлена смазанность рельефа, яркая гиперемия слизистой оболочки всех отделов толстой кишки с множеством псевдополипов и язв прикрытых фибрином (Schroeder 3).

При расчете тяжести атаки для данной пациентки: $TA=0,0121+0,0003*1099,0+0,0338*19+0,7476*3=3,2$, что соответствует тяжелой

атаке язвенного колита. Индекс активности Мейо составил 11 баллов, что соответствует тяжелой атаке заболевания.

Окончательный диагноз: язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, тотальное поражение, тяжелая атака.

Резюме.

Таким образом, при использовании статистического метода множественной регрессии нами была продемонстрирована возможность оценки степени тяжести атаки язвенного колита и болезни Крона, с использованием показателей дисфункции эндотелия и системного воспаления с высокой точностью, чувствительностью и специфичностью. Более того в группе пациентов с БК наибольшей предикторной ценностью в отношении тяжести атаки обладали пять параметров: три показателя ЭД (ВЭФ, ДЭФ, МАУ) и два маркера системного воспаления (СОЭ и СРБ).

А у пациентов с ЯК расчет коэффициента парной корреляции (R) показал наличие значимых влияний на тяжесть атаки лишь трех параметров: ВЭФ, ДЭЦ и индекса эндоскопической активности (ИЭА).

Следует отметить, что разработанные нами модели были получены на относительно небольшом количестве наблюдений. Поэтому улучшить их диагностическую точность можно за счет обследования большей группы, а также за счет добавления новых независимых переменных.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит, представляют собой одну из наиболее сложных и до конца нерешенных задач современной гастроэнтерологии и колопроктологии. Актуальность проблемы обусловлена широкой распространенностью ВЗК среди лиц молодого, трудоспособного возраста. Средний возраст заболевших составляет 20-35 лет [16, 63, 80]. Заболеваемость ВЗК как в мире, так и в России продолжает расти. Так, частота вновь выявленных случаев БК в странах Западной Европы, США и Канаде составляет от 9 до 199 случаев, а ЯК от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения [16, 87]. В нашей стране данные показатели составляют 3,7 и 20,4 на 100 тыс. населения соответственно [89].

Начиная с 1932 года, когда В.В. Crohn, L. Ginsberg и G.D. Oppenheimer впервые описали БК, были сделаны наиболее важные открытия, позволяющие понять особенности структурных и патогенетических изменений системы пищеварения, которые обуславливают развитие ВЗК [54, 80, 197]. Исследователями последних лет доказано, что в основе развития БК и ЯК лежат сочетания неблагоприятных факторов внешней среды, таких как стресс, курение, повышенная масса тела, дисбаланс в питании, с нарушением иммунологической толерантности организма. Все перечисленные факторы в конечном итоге приводят к потере иммунологической резистентности и бесконтрольной продукции аутоантител к собственной кишечной стенке [16, 68, 122, 132]. Особая роль при этом отводится генетическому аспекту, особенно когда речь идет о БК [80, 147].

Однако, несмотря на значимые открытия последних лет, а также наличие современных рекомендаций по диагностике БК и ЯК, в нашей стране средняя продолжительность периода постановки диагноза ВЗК составляет 3-12 лет от манифестации заболевания, при этом на момент установления диагноза, как правило, уже развиваются тяжелые, распространенные формы болезни [44, 64].

Таким образом, поиск возможностей по ранней диагностике БК и ЯК является сегодня перспективным направлением клинической гастроэнтерологии и колопроктологии.

Развитие ВЗК сопряжено с эндотелиальной дисфункцией (ЭД). Однако механизмы формирования дисфункции эндотелия, её взаимосвязь с клинической картиной заболевания, состоянием слизистой оболочки (СО) кишечника, тяжестью атаки БК и ЯК до сих пор изучаются. Снижение перфузии сосудов кишечной стенки и дисбаланс в свертывающей системе крови со склонностью к гиперкоагуляции, влекут за собой развитие микротромбоза и ишемические изменения стенки кишки [52, 180, 194]. Развившиеся микрососудистые изменения приводят к нарушению трофики кишечника, замедленному заживлению СО, и как следствие, к развитию осложнений ВЗК.

Определение маркеров ЭД является, на сегодняшний день, новым перспективным направлением в ранней диагностике ВЗК. Изменение реологических свойств крови и снижение перфузии в СО кишечника запускают процесс ангиогенеза, который в условиях повреждения приобретает патологический характер и приводит к нарушению эндотелиального слоя. Наиболее мощным фактором роста сосудов, повышенные концентрации которого в плазме свидетельствуют о повреждении сосудистой стенки, является васкуло-эндотелиальный фактор роста (ВЭФ). В настоящее время доказано, что повышение его уровня в сыворотке крови сопряжено с развитием осложненных, резистентных к терапии форм заболевания [81, 183]. Тем не менее, в изученных нами литературных источниках имеются немногочисленные данные о роли ВЭФ при ВЗК.

Повреждение эндотелиального слоя сопровождается повышением уровня десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) плазмы. Его уровень, как и концентрация ВЭФ, отражает тяжесть повреждения эндотелия. Многие авторы в своих работах отмечают роль данного фактора в развитии перитонита, острой церебральной ишемии, диффузных заболеваниях печени, осложнений беременности [11, 24, 31, 58].

Кроме того, доказано, что подобные нарушения находят свое отражение и в повреждении стенки клубочкового аппарата почек, что в свою очередь приводит к повышенной экскреции альбумина с мочой. Поэтому именно микроальбуминурия (МАУ) в настоящее время является общепризнанным доказанным ранним признаком дисфункции эндотелия [189]. Однако в существующих на сегодняшний день публикациях не было найдено сведений о значении ДЭЦ и МАУ у пациентов с ЯК и БК. Все вышеперечисленное послужило основой для формирования цели и задач данного исследования.

Цель исследования: изучить состояние эндотелия у больных с ВЗК и определить диагностическую значимость маркеров эндотелиальной дисфункции в течении и прогрессировании данных заболеваний.

Наша работа представляет собой простое одномоментное открытое выборочное исследование, в котором приняли участие 65 пациентов с ВЗК и 12 практически здоровых лиц. У всех обследуемых больных проводилось детальное изучение жалоб и анамнеза заболевания (длительность заболевания, провоцирующие факторы, предшествующая лекарственная терапия), оценивались анализы общеклинических параметров крови и мочи, особое внимание уделялось уровню показателей системного воспаления (СОЭ, СРБ, фибриноген, альфа-1 и альфа-2 глобулин). Из инструментальных методов обследования всем пациентам проводили ректороманоскопию и/или фиброколоноскопию. По показаниям выполнялись ирригоскопия и компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Критериями включения в исследование были: достоверно установленный диагноз ЯК и БК (впервые выявленные и хронические формы в стадии высокой активности), возраст от 18. Критериями исключения из исследования являлись: заболевания, сопровождающиеся эндотелиальной дисфункцией: гипертоническая болезнь, распространенный атеросклероз, острый инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, патология свертывающей системы крови: болезнь фон Виллебранда, гемофилия, синдром Бернара-Сулье, тяжелая сопутствующая соматическая

патология, прием лекарственных препаратов, способных влиять на показатели ЭД, беременность, а также наличие ВЗК в стадии ремиссии.

По фенотипу ВЗК было выделено две группы: пациенты с болезнью Крона (1) и с язвенным колитом (2). Первую группу составили 20 пациентов с БК, среди них было 10 (50%) мужчин и 10 (50%) женщин, их средний возраст составил $35,63 \pm 11,25$ лет. При оценке тяжести атаки в группе с БК выделено три подгруппы: первая - 8 чел. (40%) с легкой атакой, вторая - 6 чел. (30%) с среднетяжелой и третья подгруппа - 6 чел. (30%) с тяжелой атакой заболевания.

Во вторую группу вошли 45 пациентов с диагнозом ЯК, из них 27 мужчин (60%) и 18 женщин (40%), средний возраст $36,76 \pm 10,84$ лет. По тяжести атаки заболевания было выделено три подгруппы: первую составили 14 чел. (31,1%) с легкой атакой, вторую - 24 чел. (53,3%) со среднетяжелой атакой и третью - 7 чел. (15,6%) с тяжелой атакой.

Для определения нормальных значений ВЭФ, ДЭЦ и МАУ была сформирована группа контроля, состоящая из 12 практически здоровых лиц.

Для изучения состояния сосудистого эндотелия у лиц с ВЗК были проанализированы три стандартных маркера ЭД: уровень в сыворотке крови васкуло-эндотелиального фактора роста (ВЭФ), десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) и величина микроальбуминурии (МАУ). В качестве критериев системного воспаления изучали уровень показателя ФНО- α сыворотки, величину СОЭ и СРБ.

Первой задачей нашего исследования явилась оценка состояния эндотелиального монослоя у больных с БК и ЯК.

Так, было выявлено, что у пациентов с БК и ЯК показатели эндотелиальной дисфункции были достоверно выше, чем в контрольной группе. В частности, в группе БК значения ВЭФ ($528,85 \pm 334,65$ пг/мл), ДЭЦ ($6,63 \pm 3,46 \times 10^4$ /л в п/зр) и МАУ ($15,94 \pm 13,81$ мг/л) были достоверно выше, чем у практически здоровых лиц ($197,97 \pm 82,88$ пг/мл, $p=0,001$, $2,00 \pm 1,48 \times 10^4$ /л, $p=0,000$ и $1,25 \pm 2,26$ мг/л, $p=0,001$, соответственно). В группе ЯК прослеживается схожая тенденция, уровни ВЭФ, ДЭЦ и МАУ были также достоверно выше, чем в контрольной группе

(506,40±287,00 пг/мл, 6,47±4,22 ×10⁴/л, 14,89±11,69 мг/л, против 197,97±82,88 пг/мл (p=0,000), 2,00±1,48 ×10⁴/л (p=0,000), 1,25±2,26 мг/л (p=0,0002), соответственно). Полученные результаты подтверждают факт наличия ЭД при ВЗК, что в целом не противоречит литературным данным, но нами изучены маркеры, редко включаемые в характеристику ЭД у лиц с ВЗК.

При изучении особенностей ЭД в зависимости от клинико-эндоскопического варианта ВЗК оказалось, что существует ряд отличительных характеристик, как для БК, так и для ЯК.

В группе с БК при исследовании связи показателей ЭД в зависимости от жалоб пациентов выявлено наличие достоверной зависимости уровня ВЭФ с частотой стула (r=0,54, p=0,031). А величина МАУ коррелировала со сниженным аппетитом и дефицитом массы тела (r=0,55, p=0,027 и r=0,50, p=0,048, соответственно).

Особенность патологического процесса при БК, а именно трансмуральный характер поражения кишечника с вовлечением всех слоев кишечной стенки, обусловили высокую частоту внекишечных проявлений и осложнений заболевания. Так, у 1/3 пациентов были диагностированы внекишечные проявления, а осложнения были выявлены в 66,7% случаев. Проведенный статистический анализ выявил тенденцию к увеличению всех трех показателей ЭД при наличии системных проявлений и осложнений заболевания. Однако значимого уровня достигла только величина МАУ. Более того, для МАУ получены достоверные корреляции с внекишечными проявлениями r=0,61, p=0,012. Также была установлена связь МАУ с частотой возникновения внутрикишечных свищей (r=0,49, p=0,049). Полученные результаты не противоречат литературным данным, свидетельствующим о том, что МАУ является маркером ЭД при осложненном течении ряда заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, ИБС. Кроме того, его уровень является определяющим в развитии не только осложнений, но и неблагоприятных исходов заболеваний [75], в том числе, как оказалось, и при БК. В литературе описана взаимосвязь ВЭФ с наличием осложнений ВЗК [183]. В нашем же

исследовании подтверждена положительная корреляция уровня ВЭФ с частотой выявления парапроктита ($r=0,65$, $p=0,006$).

Нужно отметить, что группа БК характеризовалась высокой частотой встречаемости распространенных форм заболевания. Так, у 25% пациентов диагностировано сочетанное поражение толстой и тонкой кишки (илеоколит), у 40% – терминальный илеит и у 35% – колит. При этом было отмечено, что уровень ВЭФ нарастал по мере распространения патологического процесса в кишечнике. Полученные данные подтверждены корреляционным анализом, при котором выявлена взаимосвязь уровня ВЭФ с локализацией процесса по кишке ($r=0,53$, $p=0,033$). К сожалению, показатели ДЭЦ и МАУ не продемонстрировали достоверного роста при распространенных формах БК, и увеличение их концентрации носило лишь характер тенденции.

В данной группе пациентов выявлена выраженная зависимость всех трех маркеров ЭД от тяжести атаки заболевания. Средняя концентрация ВЭФ при тяжелом течении составила $950,66 \pm 229,57$ пг/мл, против $414,12 \pm 91,26$ пг/мл ($p=0,001$) при средней и $272,95 \pm 132,21$ пг/мл ($p=0,000$) при легкой тяжести. Количество ДЭЦ в группе пациентов с тяжелой атакой было $11,00 \pm 0,71 \times 10^4$ /л, что достоверно превышало данный показатель при средней ($5,00 \pm 2,45 \times 10^4$ /л, $p=0,004$) и легкой тяжести заболевания ($4,33 \pm 1,63 \times 10^4$ /л, $p=0,000$). Определение уровня МАУ в зависимости от тяжести БК выявило аналогичную тенденцию к увеличению данного показателя по мере прогрессирования заболевания, при этом максимальные его концентрации отмечены в подгруппе с тяжелым течением БК. Статистический анализ показал наличие положительной связи маркеров ЭД и степени тяжести атаки БК: ВЭФ ($r=0,85$, $p=0,000$), ДЭЦ ($r=0,80$, $p=0,000$) и МАУ ($r=0,85$, $p=0,000$). Кроме того, показатель ВЭФ был достоверно выше при сочетанном поражении толстой и тонкой кишки (энтероколите) и находился в зависимости от локализации патологического процесса в кишечнике ($r=0,53$, $p=0,033$). Полученные результаты соответствуют литературным данным, о том, что уровень ВЭФ может коррелировать с тяжестью атаки заболевания и распространенностью патологического процесса в кишечнике [65, 105, 106].

Оценивая взаимосвязь маркеров ЭД с данными общеклинического анализа крови установлено, что величина МАУ имела прямую корреляцию с уровнем тромбоцитов $r=0,51$, $p=0,045$ и обратную с содержанием гемоглобина $r=-0,59$, $p=0,019$. Нужно отметить, что у больных с БК при тяжелых формах заболевания была установлена тенденция к прогрессирующему снижению гемоглобина и усугублению тромбоцитоза, а показатель МАУ также непосредственно зависел от тяжести атаки заболевания. Таким образом, полученные связи МАУ с уровнем тромбоцитов и гемоглобина косвенно свидетельствуют о роли данного маркера ЭД в развитии тяжелых форм БК.

В группе с БК показатели системного воспаления значительно превышали референсные значения. При этом было отмечено, что их уровень нарастал по мере увеличения тяжести заболевания. Однако статистически значимый рост при тяжелых формах БК был выявлен только для СОЭ и СРБ. Именно поэтому, в настоящее время, большинство шкал для оценки тяжести атаки основаны на определении данных воспалительных маркеров [6, 54].

По результатам оценки взаимосвязи показателей ЭД и маркеров системного воспаления были установлены значимые корреляции ВЭФ с СОЭ ($r=0,76$, $p=0,001$), СРБ ($r=0,70$, $p=0,002$), ФНО- α ($r=0,74$, $p=0,001$) и фибриногеном ($r=0,57$, $p=0,02$). Количество ДЭЦ прямо коррелировало с СОЭ ($r=0,73$, $p=0,001$), СРБ ($r=0,69$, $p=0,003$), ФНО- α ($r=0,54$, $p=0,029$), альфа2-глобулином ($r=0,67$, $p=0,004$) и фибриногеном ($r=0,52$, $p=0,039$). Также выявлены связи показателя МАУ с СОЭ ($r=0,80$, $p=0,000$), а также с величинами СРБ ($r=0,773$, $p=0,0004$), альфа2-глобулина ($r=0,54$, $p=0,029$) и фибриногена ($r=0,65$, $p=0,007$).

В группе ЯК установлена зависимость показателей ВЭФ и ДЭЦ от таких клинических проявлений ЯК как повышение температуры тела, снижение массы тела и аппетита, наличие примесей крови и слизи в кале, испытываемые пациентом тенезмы. При этом уровень МАУ не продемонстрировал четкой корреляции с традиционными симптомами заболевания.

При оценке особенностей ЭД в зависимости от распространенности процесса в кишечнике наибольшую диагностическую ценность имел расчет

количества ДЭЦ, в отличие от группы с БК, где была установлена связь ВЭФ с локализацией воспалительного процесса. При статистическом анализе выявлены достоверно большие значения показателя при тотальных формах заболевания ($8,69 \pm 4,77 \times 10^4/\text{л}$) по сравнению с дистальной локализацией ($4,63 \pm 3,20 \times 10^4/\text{л}$, $p=0,047$) и левосторонним поражением ($4,89 \pm 2,67 \times 10^4/\text{л}$, $p=0,043$). Полученные результаты подтверждены проведенным корреляционным анализом, где получена достоверная связь ДЭЦ с локализацией патологического процесса при ЯК: $r=0,43$, $p=0,018$. Также было установлено, что уровни ВЭФ и ДЭЦ находятся в тесной взаимосвязи с эндоскопической картиной заболевания.

Результаты нашего исследования показали, что при ЯК два показателя ЭД из трех являются отражением тяжести атаки заболевания и их уровень растет пропорционально утяжелению процесса: ВЭФ ($r=0,8$, $p=0,0001$), ДЭЦ ($r=0,73$, $p=0,001$). Несмотря на аналогичную тенденцию в отношении МАУ, статистически достоверного изменения величины в зависимости от эндоскопической активности выявлено не было. Не продемонстрировала МАУ и зависимости от локализации патологического процесса в кишечнике при ЯК. Однако, было выявлено достоверное увеличение количества ДЭЦ при тотальном колите по сравнению с дистальной локализацией и левосторонним поражением, что также подтверждено корреляционным анализом: $r=0,43$, $p=0,018$.

Полученные результаты можно объяснить тем, что у больных с ЯК воспалительный процесс ограничивается поражением СО кишечника, поэтому сосудистые нарушения по глубине и системности менее выражены, чем при БК. И, соответственно, вовлечение в патологический процесс эндотелия сосудов клубочкового аппарата почек у данной группы пациентов может быть незначительно.

Диффузный, но поверхностный характер воспаления при ЯК обусловил и более низкую частоту системных проявлений и осложнений у пациентов данной группы. Так, внекишечные симптомы были диагностированы у 26,7% обследуемых пациентов, а осложнения – у 15,6%, что достоверно ниже, чем при БК ($p=0,000$). При оценке показателей ЭД в зависимости от наличия системных

проявлений заболевания установлено, что значения ВЭФ и ДЭЦ у таких пациентов были достоверно выше, чем у лиц без системных проявлений ЯК ($692,02 \pm 428,79$ пг/мл, против $435,99 \pm 174,32$ пг/мл ($p=0,009$) для ВЭФ и $9,44 \pm 5,17 \times 10^4$ /л, против $5,19 \pm 3,06 \times 10^4$ /л ($p=0,009$) для ДЭЦ). Полученные данные подтверждены корреляционным анализом, при котором выявлены достоверные связи ВЭФ и ДЭЦ с частотой возникновения конъюнктивита ($r=0,44$, $p=0,005$ и $r=0,49$, $p=0,007$, соответственно) и афтозного стоматита ($r=0,63$, $p=0,000$ и $r=0,38$, $p=0,037$, соответственно). Кроме того, уровень ВЭФ коррелировал с наличием поражения кожи у больных в виде узловатой эритемы ($r=0,41$, $p=0,009$).

Аналогичная тенденция отмечена при анализе данных маркеров у пациентов с осложненным течением ЯК. При этом концентрация ВЭФ и количество ДЭЦ напрямую зависели от частоты возникновения осложнений заболевания ($r=0,43$, $p=0,006$ и $r=0,45$, $p=0,012$, соответственно). Что не противоречит литературным данным о роли дисфункции эндотелия в развитии осложнений ВЗК [81, 183].

При оценке взаимосвязи показателей ЭД с параметрами общеклинического анализа крови было установлено, что у пациентов с ЯК, уровень ВЭФ находится в обратной зависимости от количества гемоглобина ($r=-0,44$, $p=0,004$) и эритроцитов ($r=-0,39$, $p=0,011$), а также в прямой связи с количеством тромбоцитов ($r=0,32$, $p=0,047$). Полученные результаты можно объяснить тем, что снижение количества эритроцитов и гемоглобина, а также тромбоцитоз приводят к развитию микротромбозов и ишемическим повреждениям СО кишечника, что в конечном итоге запускает механизмы нарушения эндотелиальной выстилки сосудов. А именно ВЭФ, как известно, является показателем повреждения сосудов [73, 118].

В группе ЯК, также как и в группе БК, маркеры системного воспаления превышали референсные значения. Кроме того, отмечена аналогичная динамика в повышении СОЭ и уровня СРБ в зависимости от тяжести атаки заболевания. При этом было выявлено, что концентрация ВЭФ коррелирует с повышением СОЭ ($r=0,55$, $p=0,000$) и СРБ ($r=0,51$, $p=0,001$). Значение ДЭЦ у больных ЯК напрямую

взаимосвязано с СОЭ ($r=0,39$, $p=0,003$), СРБ ($r=0,52$, $p=0,003$) и фибриногеном ($r=0,71$, $p=0,000$). А уровень МАУ зависит от концентрации фибриногена крови ($r=0,3$, $p=0,047$).

Таким образом, у больных с ВЗК наблюдаются проявления ЭД, которые находятся в зависимости от клинико-эндоскопического варианта заболевания, наличия системных проявлений и осложнений болезней. Проявления ЭД являются более выраженными в группе пациентов с БК, что можно объяснить особенностями типа воспаления и глубиной поражения пищеварительной трубки при данном фенотипе ВЗК.

Следующим этапом нашего исследования была разработка математических моделей, позволяющих определять тяжесть атаки БК и ЯК при использовании маркеров ЭД. При этом в качестве зависимой переменной выступала тяжесть атаки заболевания.

Для каждой группы пациентов определялись параметры, которые максимально зависели от тяжести атаки. Так, для пациентов с БК выявлено пять таких величин: три показателя ЭД: ВЭФ ($R = 0,8269$; $p < 0,0001$), ДЭЦ ($R = 0,7773$; $p = 0,000001$), МАУ ($R = 0,8300$; $p < 0,0001$) и два показателя системного воспаления: СОЭ ($R = 0,73450$; $p = 0,000009$), СРБ ($R = 0,6820$; $p = 0,00006$). Таким образом, перечисленные параметры выступили в качестве предикторов развития тяжелых форм БК. Методом множественной регрессии было выведено уравнение:

$$ТА = -0,2421 + 0,0016 * ВЭФ + 0,0602 * ДЭЦ + 0,0442 * МАУ + 0,0047 * СОЭ - 0,0104 * СРБ, \quad (1)$$

где ТА – тяжесть атаки болезни Крона,

-0,2421 – константа,

0,0016, 0,0602, 0,0442 – коэффициенты, вычисленные методом множественной регрессии,

ВЭФ – васкуло-эндотелиальный фактор сыворотки (пг/мл),

ДЭЦ – количество десквамированных эндотелиоцитов ($\times 10^4$ /л),

МАУ – микроальбуминурия (мг/л),

СОЭ – скорость оседания эритроцитов (мм/час),

СРБ – уровень С-реактивного белка (мг/л).

Так, полученная модель позволяет диагностировать тяжесть атаки БК. Её чувствительность и специфичность оказались достаточно высокими: 87,5% и 91,7%, соответственно, что было сопоставлено с эндоскопической картиной заболевания. При значении ТА менее 0,4 можно констатировать отсутствие атаки, то есть ремиссию заболевания. При уровне ТА в интервале от 0,4 до 1,4 следует говорить о легкой степени тяжести атаки при БК. Значение в диапазоне от 1,5 до 2,4 свидетельствует об атаке средней степени тяжести. А при ТА 2,5 и более – степень атаки будет соответствовать тяжелой.

В группе ЯК наибольшей предикторной значимостью в отношении тяжести атаки заболевания обладали лишь два показателя ЭД: ВЭФ ($R = 0,7968$; $p < 0,0001$), ДЭЦ ($R = 0,7136$; $p < 0,0001$), а также степень эндоскопической активности (по шкале Schroeder) ($R = 0,9403$; $p < 0,0001$). И уравнение множественной регрессии выглядело следующим образом:

$$ТА = 0,0121 + 0,0003 * ВЭФ + 0,0338 * ДЭЦ + 0,7476 * ЭА, \quad (2)$$

где ТА – тяжесть атаки язвенного колита,

0,0121 – константа,

0,0003, 0,0338, 0,7476 – коэффициенты, вычисленные методом множественной регрессии,

ВЭФ – васкуло-эндотелиальный фактор сыворотки (пг/мл),

ДЭЦ – количество десквамированных эндотелиоцитов ($\times 10^4$ /л),

ЭА – эндоскопическая активность (шкала Schroeder).

Значение ТА менее 0,4 свидетельствует об отсутствии атаки, при уровне ТА в интервале от 0,4 до 1,4 можно диагностировать легкую степень тяжести атаки заболевания, значение от 1,5 до 2,4 соответствует средней степени тяжести, а более 2,5 – о тяжелой атаке болезни. Диагностическая точность модели подтверждается высокими показателями чувствительности (96,7%) и специфичности (91,7%).

Таким образом, при БК и ЯК, несмотря на значимую разницу в причинах и механизмах развития патологического процесса, в обоих случаях ВЗК наблюдается дисфункция сосудистого эндотелия, которая подтверждается

повышенным уровнем таких её показателей как: ВЭФ, ДЭЦ и МАУ. Но, в тоже время, степень изменения для перечисленных маркеров при этих заболеваниях различна. В нашем исследовании установлено, что при БК наибольшей диагностической ценностью обладает МАУ, что характеризует не только степень тяжести атаки, но и наличие системных проявлений и осложнений. Тогда как при ЯК уровень ВЭФ, как отражение активности заболевания, распространенности поражения толстой кишки и развитие внекишечных проявлений в частности узловатой эритемы, конъюнктивита и афтозного стоматита. Как в группе с ЯК, так и в группе с БК описанные маркеры ЭД коррелируют с выраженностью системного воспаления.

По нашему мнению выявленные особенности ЭД у больных с ВЗК могут иметь большое практическое значение в своевременной диагностике степени тяжести атаки заболевания, что позволит в ранние сроки установить тяжесть атаки и выбрать наиболее рациональную схему базисной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Воспалительные заболевания кишечника сопровождаются развитием дисфункции эндотелия, которая характеризуется повышением в сыворотке крови концентрации ВЭФ, увеличением в плазме крови количества ДЭЦ и повышением уровня микроальбуминурии. При этом для болезни Крона характерна большая степень данных изменений.
2. Маркеры дисфункции эндотелия при воспалительных заболеваниях кишечника могут являться индикаторами тяжести воспаления, распространенности процесса, наличия системных проявлений и осложнений заболевания. Их диагностическая значимость отлична в зависимости от клинико-эндоскопического варианта болезни. При язвенном колите максимальной предикторной ценностью обладают показатели ВЭФ и ДЭЦ. Тогда как при болезни Крона – это величина МАУ.
3. Маркеры системного воспаления находятся в абсолютной взаимосвязи с развитием дисфункции эндотелия у больных воспалительными заболеваниями кишечника. Их определение дополняет диагностическую значимость при оценке степени тяжести воспаления, особенно при болезни Крона.
4. В качестве оценки тяжести атаки при воспалительных заболеваниях кишечника могут быть использованы математические модели, построенные с помощью метода множественной регрессии с обязательным включением в них маркеров дисфункции эндотелия и системного воспаления.
5. Диагностическая модель для верификации тяжести атаки при болезни Крона обладает высокой чувствительностью (87,9%) и специфичностью (91,7%). Для язвенного колита предложенная модель также характеризуется высокой чувствительностью (96,7%) и специфичностью (91,7%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение маркеров дисфункции эндотелия в сочетании с показателями системного воспаления у больных воспалительными заболеваниями кишечника может быть использовано в качестве способа повышения диагностической точности при оценке степени тяжести атаки заболевания.
2. Диагностический объем показателей, включающий определение ВЭФ, ДЭЦ, МАУ, СОЭ и СРБ зависит от клинико-эндоскопического варианта заболевания. При болезни Крона рекомендуется оценивать величины ВЭФ, ДЭЦ, МАУ, СОЭ и СРБ. В случае язвенного колита достаточно определение концентрации ВЭФ и количества ДЭЦ.
3. В случаях, когда верификация степени тяжести атаки при воспалительных заболеваниях кишечника является затруднительной, рекомендуется использовать математические модели, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Важным направлением является изучение маркеров эндотелиальной дисфункции, а именно васкуло-эндотелиального фактора роста, десквамированных эндотелиоцитов и микроальбуминурии на большей популяции пациентов, что позволит повысить диагностическую точность разработанных моделей по определению тяжести атаки болезни Крона и язвенного колита, а также определить их прогностическое значение в развитии и прогрессировании данных заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулганиева, Д.И. Связь клинических проявлений язвенной болезни с функцией эндотелия / Д.И. Абдулганиева, Д.К. Хусаинова // Практическая медицина. – 2011. – № 6(54). – С. 130 – 132.
2. Агеев, Т.Ф. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Т.Ф. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2004. – Т.4, № 1. – С. 22–23.
3. Адлер, Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер – М.: ГЕОТАР-МЕД., 2001. – 527с.
4. Андреев, А.И. Современные подходы к морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника на материале эндоскопических биопсий / А.И. Андреев, А.С. Тертычный, Г. Карэл // Архив патологии. – 2011. – № 1. – С. 40–47.
5. Бабак, О.Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О.Я. Бабак, Ю.Н. Шапошников, В.Д. Немцова // Укр. терапевт.журн. – 2003. – № 1. – С. 14–21.
6. Белоусова, Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона / Е.А. Белоусова // Фарматека. – 2009. – № 13. – С. 38–44.
7. Белоусова, Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е.А. Белоусова. - Тверь: Издательство «Триада», 2002. – 128 с.
8. Бойко, Т.И. Воспаление и эндотелиальная дисфункция при хронических воспалительных заболеваниях кишечника / Т.И. Бойко // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 5. – С. 54.
9. Бойко, Т.И. Состояние функции сосудистого эндотелия у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника / Т.И. Бойко, М.В. Стойкевич, Е.В. Колбасина, Е.В. Сорочан // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 1(51). – С. 5-10.

10. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Международный медицинский журнал. – 2003. – № 6(1). – С. 5–9.
11. Булатова, И.А. Дисфункции эндотелия при хронических диффузных заболеваниях печени / И.А. Булатова, А.П. Щекотова Ю.И. Третьякова // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 1. – С. 46–48.
12. Бурковская, В.А. Нарушение микробиоциноза кишечника при хронических воспалительных заболеваниях и абсорбционная функция тонкой кишки / В.А. Бурковская, Э.И. Белобородова, Л.А. Акимова и др. // Сибирский медицинский журнал. - 2009. - Т. 24, № 4 (вып. 2). - С. 40-45.
13. Валуйских, Е.Ю. Полиморфизм генов регуляторов воспаления при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите / Е.Ю. Валуйских, И.О. Светлова, С.А. Курилович и др. // Бюл. СО РАМН. – 2009. – № 2 (136). – С. 81–89.
14. Вериго, Я.И. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца / Я.И. Вериго, И.В. Демко, М.М. Петрова и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 5. – С. 23–28.
15. Волошин, П.В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П.В. Волошин, В.А. Малахов, А.Н. Завгородняя. – Харьков, 2006. – 92 с.
16. Воробьев, Г.И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Г.И. Воробьев, И.Л. Халиф. – М.: Миклош, 2008. – 400 с.
17. Воробьева, Е.Н. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, И.В. Осипова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5. № 6. – С. 129–136.
18. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – ГЭОТАР Медиа, 2008. – 754 с.
19. Даурова, М.Д. Липидный спектр, уровень С-реактивного белка и гомоцистеина у больных с артериальной гипертензией и хронической

- обструктивной болезни легких / М.Д. Даурова, Д.У. Бигаева, Т.М. Гатагонова и др. // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 10(1). – С. 52–55.
20. Дзугкоев, С.Г. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции (обзор литературы) / С.Г. Дзугкоев, И.В. Можаяева, Е.А. Такоева и др. // *Fundamental research*. – 2014. – №4. – С. 198–204.
21. Елисеев, М.С. Роль фактора некроза опухоли-а (ФНО-а) в развитии обменных нарушений и атеросклероза и влияние на них ингибиторов ФНО-а у больных ревматическими заболеваниями / М.С. Елисеев, В.Г. Барскова, Е.Л. Насонов // *Научно-практическая ревматология*. – 2009. – №2. – С. 67–72.
22. Ельчанинова, С.А. Актуальность, перспективы и проблемы лабораторной оценки эндотелиальной дисфункции при хронических заболеваниях системы кровообращения / С.А. Ельчанинова, В.В. Макаренко // *Лабораторные аспекты клинической медицины*. – 2010. – С. 44–46.
23. Журавлева, И.А. Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии / И.А. Журавлева, И.А. Мелентьев, Н.А. Виноградов // *Клиническая медицина*. – 1997. – № 75(4). – С. 18–21.
24. Завгородняя, А.Н. Структурные особенности сосудистого эндотелия при острых церебральных ишемиях / А.Н. Завгородняя // *Международный медицинский журнал*. – 2013. – №2. – С.21–24.
25. Загородских, Е.Б. Маркеры эндотелиальной дисфункции и их прогностическое значение при остром панкреатите, тяжелое течение / Е.Б. Загородских, В.А. Черкасов, А.П. Щёктова // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – С. 355–361.
26. Замечник, Т.В. Гипоксия как пусковой фактор развития эндотелиальной дисфункции и воспаления сосудистой стенки (обзор литературы) / Т.В. Замечник, Л.Н. Рогова // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2012. – Т. 19. № 2. – С. 393–394.

27. Звягинцева, Т.Д. Диагностика и лечение хронического колита: современный взгляд на проблему / Т.Д. Звягинцева, С.В. Гриднева. - Газета «Новости медицины и фармации» гастроэнтерология. – 2011. – № 367.
28. Звягинцева, Т.Д. Абдоминальная боль при хроническом колите / Т.Д. Звягинцева, С.В. Гриднева // Сучасна гастроентерол. – 2009. – № 4 (48). – С. 18–21.
29. Ивашкин, В.Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 376 с.
30. Ильяшенко, М.Г. Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от клинических характеристик заболевания / М.Г. Ильяшенко, Г.Н. Тарасова, Е.Н. Федотова, Е.А. Чумакова // Практическая медицина. – 2012. – № 7 (62). — С. 170–173.
31. Киселева, Н.И. Циркулирующие эндотелиальные клетки как маркер дисфункции эндотелия при беременности, осложненной гестозом / Н.И. Киселева // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2007. – Т.6, №1. – С.119–125.
32. Колесов, С.А. Метаболиты оксида азота, балок теплового шока 70 и провоспалительные цитокины у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / С.А. Колесов, Е.А. Жукова, Л.В. Коркоташвили и др.// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №4. – С.75–78.
33. Конович, Е.А. Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела у больных язвенным колитом и болезнью Крона / Е.А. Конович, И.Л. Халиф // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 5. – С. 72–77.
34. Корниенко, Е.А. Иммунологические особенности воспалительных заболеваний кишечника у детей и их клиническое значение / Е.А. Корниенко, Е.А. Ломакина, Н.М. Калинина и др. // Вопр. практ. педиатрии. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 42–47.

35. Корякина, Л.Б. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) / Л.Б. Корякина, Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 2 (90). – С. 165–170.
36. Кособян, Е.П. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии цереброваскулярного поражения у пациентов с сахарным диабетом / Е.П. Кособян, И.Р. Ярек-Мартынова, А.Н. Ясаманова и др. // Сахарный диабет. – 2012. – № 1. – С. 42–48.
37. Кудряшева, О.В. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и её роль в развитии атеросклероза и его осложнений / О.В. Кудряшева, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2000. – Т. 40, №8. – С. 65–70.
38. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник // Чита: Экспресс издательство, 2010. – 832 с.
39. Курапова, М.В. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек / М.В. Курапова, А.Р. Низямова, Е.П. Ромашева, И.Л. Давыдкин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2013. – Т. 15. – №3(6). – С. 1823–1826.
40. Мамасаидов, А.Т. Спонтанная пролиферативная активность В-лимфоцитов при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и неспецифическом язвенном колите / А.Т. Мамасаидов, Г.М. Мамасаидова, К.Ш. Сакибаев и др. // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 557–560.
41. Манухина, Е.Б. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев // Вестник ВГМУ. – 2003. – Т. 2, № 2 – С. 5–17.
42. Матюхин, А. А. Неинвазивная оценка активности заболевания у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / А.А.Матюхин, А.В. Никитин // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2013. – № 1. – С. 73.

43. Мухаметова, Д.Д. Иммуный ответ к кишечной микробиоте при воспалительных заболеваниях кишечника / Д.Д. Мухаметова, Д.И. Абдулганиева, О.Д. Зинкевич и др. // Практическая медицина. – 2014. – № 1 (77). – С. 103–107.
44. Никулина, И.В. Оценка клинко-эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области / И.В. Никулина, А.Р. Златкина, Е.А. Белоусова и др. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 2. – С. 67–71.
45. Парфенов, А.И. Особенности болезней кишечника у больных пожилого и старческого возраста / А.И. Парфенов // Материалы I Российского форума «Геронтотехнологии XXI века». – М., 2001. – С. 29–30.
46. Петрищев, Н.Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиоцитов в крови / Петрищев Н.Н., Бекович О.А. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – №1. – С. 50–52.
47. Петрищев, Н.Н. Нарушение адгезивной активности как форма эндотелиальной дисфункции. / Н.Н. Петрищев, Л.В. Васина // Трансляционная медицина. – 2014. – № 3. – С. 5–15.
48. Петрищев, Н.Н. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н.Н. Петрищев, Л.В. Васина, Т.Д. Власов и др. // Клинико-лабораторный консилиум. – 2007. – №18. – С. 31–35.
49. Попова, А.А. Эндотелиальная дисфункция и механизмы её формирования / А.А. Попова, Е.Н. Березикова, С.Д. Маянская // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 4 (64). – С. 7–11.
50. Потапов, А.С. Антицитокиновая терапия у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / А.С. Потапов, Е.Г. Цимбалова, Н.Л. Пахомовская // Педиатрическая фармакология. – 2009. – №1 (6). – С. 23-29.
51. Рамазанова, А.Х. Воспалительные заболевания кишечника и тромбоземболические осложнения: новая проблема / А.Х. Рамазанова, И.Г. Мустафина, А.Х. Одинцова, Л.Р. Садыкова // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2. – №4 (98). – С. 90–93.

52. Рамазанова, А.Х. Изменения в системе гемостаза у больных с воспалительными заболеваниями кишечника / А.Х. Рамазанова, Д.И. Абдулганиева, И.Г. Мустафин, А.Х. Одинцова, Б.Р. Рамазанов // Инновационные технологии в медицине. – 2014. – Т. 1, № 4 (80). – С. 91–93.
53. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва // М.: МедиаСфера, 2003. – 312с.
54. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона / В.Т.Ивашкин [и соавт.] // Рекомендации «Российской гастроэнтерологической ассоциации», ООО «Ассоциация колопроктологов России» и «Общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника» при «Ассоциации колопроктологов России». – 2013. – С. 23.
55. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с язвенным колитом / В.Т. Ивашкин [и соавт.] // Рекомендации разработаны экспертной комиссией ООО «Ассоциация гастроэнтерологов России», ООО «Ассоциация колопроктологов России» и Общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России. – 2013. – С. 25.
56. Румянцев, В.Г. Ишемия в патогенезе язвенного колита у пожилых / В.Г. Румянцев, С.А. Фомин, Б.В. Киркин // Тезисы VI Европейского конгресса геронтологов. – М., 2002.
57. Румянцев, В.Г. Язвенный колит: руководство для врачей / В.Г. Румянцев. — М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 424 с.
58. Савельев, В.С. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс–синдроме и дисметаболических последствиях перитонита / В.С. Савельев, В.А. Петухов, Е.С. Ан, Ж.С. Семенов, А.В. Миронов // Хирургия. – 2009. – Т. 17, № 14. – С. 881–890.

59. Садыкова, Д.И. Значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии у детей и подростков / Д.И. Садыкова, Е.В. Сергеева, Г.Н. Афлятумова // Практическая медицина. – 2014. – № 9 (85). – С. 24–27.
60. Сидорова, И.С. Маркеры дисфункции эндотелия при гестозе / И.С. Сидорова, Н.Б. Забуренко, О.И. Гурина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – №5. – С. 24–27.
61. Степанов, Ю.М. Содержание фекального кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника / Ю.М. Степанов, Н.С. Фёдорова // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2 (52). – С. 44–48.
62. Терещенко, С.Н. Сравнительная характеристика ингибиторов ангиотензин превращающего фермента рамиприла и эналаприла в лечении хронической сердечной недостаточности у женщин / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Е.В. Маличенко, Е.Э. Казанцева // Кардиология. – 2010. – № 4. – С. 64–68.
63. Ткачев, А.В. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем / А.В. Ткачев, Л.С. Мкртчян, К.Е. Никитина, Е.И. Волынская // Практическая медицина. – 2012. – № 3 (58). – С. 17–22.
64. Ткачев, А.В. Оценка распространенности воспалительных заболеваний кишечника в Ростовской области / А.В. Ткачев, Т.А. Девликамова, Т.Г. Розенберг // Гастроэнтерология Юга России, г. Ростов-на-Дону. – 2009. – С. 103–104.
65. Третьякова, Ю.И. Особенности состояния эндотелия сосудов у больных язвенным колитом / Ю.И. Третьякова // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т.32, № 1. – С. 24–29.
66. Туев, А.В. Артериальная гипертензия: проблемы тромбофилии, эндотелиальная дисфункция, метаболическое обеспечение, оптимизация лечения / А.В. Туев, Л.Н. Некрутенко. – Пермь: РИЦ «Здравствуй», 2001 – 255 с.

67. Тюренков, И.Н. Методический подход к оценке эндотелиальной дисфункции в эксперименте / И.Н. Тюренков, А.В. Воронков // Эксперим. и клин. фармакология. – 2008. – Т. 71, № 1. – С. 49–51.
68. Фарелл, Р. Язвенный колит [Электронный ресурс] / Р. Фарелл, М. Пепперкорн // Международный медицинский журнал. – 2003. – Т. 6, № 1. – Режим доступа: <http://medi.ru/doc/773012.htm>.
69. Халиф, И.Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение / И.Л. Халиф, И.Д. Лоранская. – М.: Миклош, 2004. – 88 с.
70. Царегородцева, Т.М. Цитокины и цитокиноterapia при заболеваниях органов пищеварения / Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова, Л.Ю. Ильченко и др. // Терапевтический архив. – 2004. – № 4. – С. 69–72.
71. Циммерман, Я.С. Язвенный колит и болезнь Крона: современные представления. Ч. 1 Дефиниция, терминология, распространенность, этиология и патогенез, клиника, осложнения, классификация / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман, Ю. И. Третьякова // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 11. – С. 27–33.
72. Циммерман, Я.С. Язвенный колит и болезнь Крона. Современные представления. Ч. 2 диагностика и дифференциальная терапия / Я.С.Циммерман, И.Я. Циммерман., Ю.И. Третьякова // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 12. – С. 9–16.
73. Чехонин, В.П. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза / В.П. Чехонин, С.А. Шеин, А.А. Корчагина, О.И. Гурина // Вестник РАМН. – 2012. – № 2. – С. 23–33.
74. Шелудько, В.С. Теоретические основы медицинской статистики: Метод. Реком. Изд. 2-е, исправл. и доп. / В.С. Шелудько, М.Я. Подлужная // Пермь, 2001. – 36 с.
75. Шишкин, А.Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / А.Н. Шишкин, М.Л. Лындина // Артериальная гипертензия. – 2008. –Т. 14, № 4. – С. 315–319.

76. Щекотов, В.В. Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброза при хроническом гепатите и циррозе / В.В. Щекотов, А.П. Щекотова, И.А. Булатова // Клиницист. – 2012. – №3. – С. 68–72.
77. Щекотов, В.В. Дополнительные методы исследования в практике врача-терапевта: Учебное пособие / Под редакцией профессора В.В. Щекотова. – Пермь: ООО «Пермское книжное издательство», 2009. – 210 с.
78. Щекотова, А.П. Дисфункция и повреждение эндотелия при гепатобилиарной патологии / А.П. Щекотова // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 96–99.
79. Abraham, D. Endothelin-1-role in vascular disease / D. Abraham, M. Dashwood // Rheumatology (Oxford). – 2008. – Vol. 47 (5). – P. 23–24.
80. Ahn, J. Inflammatory Bowel Disease / J. Ahn // Emerg Med. - 2013. - P. 304-308.
81. Alkim, C. Thrombospondin-1 and VEGF in inflammatory bowel disease / C. Alkim, D. Sakiz, H. Alkim et al // Libyan J Med. – 2012. – Vol. 7.
82. Aloï, M. Premature subclinical atherosclerosis in pediatric inflammatory bowel disease / M. Aloï, L. Tromba, G. Di Nardo et al. // J Pediatr. – 2012. – Vol. 161 (4). – P. 589–594.
83. Ananthakrishnan, A.N. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease / A.N. Ananthakrishnan, M. Issa, D.G. Binion // Gastroenterol Clin N Am. – 2009. – № 38. – P. 711–728.
84. Andersohn, F. Risk of ischemic stroke in patients with Crohn's disease: a population-based nested case-control study / F. Andersohn, M. Waring, E. Garbe // Inflamm Bowel Dis. – 2010. – Vol. 16. – P. 1387–1392.
85. Atreya, R. Chemokines in inflammatory bowel diseases / R. Atreya, M.F. Neurath // Dig Dis. – 2010. – Vol. 28. – P. 386–394.
86. Avdagić, N. Nitric oxide as a potential biomarker in inflammatory bowel disease / N. Avdagić, A. Zaćiragić, N. Babić et al. // Bosn J Basic Med Sci. – 2013. – Vol. 13 (1). – P. 5–9.
87. Baumgart, D. C. Crohn's disease / D.C. Baumgart, W.J. Sandborn // Lancet. – 2012. – Vol. 380 (9853). – P. 1590–1605.

88. Behr, M.A. The evidence for *Mycobacterium paratuberculosis* in Crohn's disease / M.A. Behr, V. Kapur // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 24, N. 1. – P. 17–21.
89. Belousova, E.A. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Russia / E.A. Belousova // *Falk Symposium.* – 2006. – P. 31.
90. Bernstein, C.N. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. / C.N. Bernstein, A. Wajda, J.F. Blanchard // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2008. – Vol. 6. – P. 41–45.
91. Bewtra, M. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis / M. Bewtra, L.M. Kaiser, T. TenHave et al. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2013. – Vol. 19. – P. 599–613.
92. Biancone, L. Resident bacterial flora and immune system / L. Biancone, J. Monteleone, G. Del Vecchio Blanco et al. // *Dig Liver Dis.*, – 2002. – Sup. 2. – P. 37–43.
93. Blackshear, J.L. Indexes of von Willebrand factor as biomarkers of aortic stenosis severity (from the Biomarkers of Aortic Stenosis Severity [BASS] study) / J.L. Blackshear, E.M. Wysokinska, R.E. Safford et al. // *Am J Cardiol.* – 2013. – Vol. 111, N. 3. – P. 374–81.
94. Bonthu, S. Atherosclerosis, vascular remodeling, and Impairment of endothelium-dependent relaxation in genetically altered hyperlipidemic mice / S. Bonthu, D. Heistad, D. Chappel et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 2333–2340.
95. Brant, S.R. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: The Importance of Twin Studies / S.R. Brant // *Inflamm Bowel Dis.* – 2011. – N. 1. – P. 1–5.
96. Brinckerhoff, C.E. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince / C.E. Brinckerhoff, L.M. Matrisian // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2002. – № 3. – P. 207–214.

97. Carbonnel, F. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update / F. Carbonnel, P. Jantchou, E. Monnet, J. Cosnes et al. // *Gastroenterol Clin Biol.* – 2009. – Vol. 33 (3). – P. S145–157.
98. Carolyn, S.P. Endothelial Dysfunction / S.P. Carolyn, M.B. Lam, L. Dirk, M.D. Brutsaert // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. - Vol. 60 (18). – P. 1787–1789.
99. Cheng, J. M. The association between von Willebrand factor, coronary plaque burden on intravascular ultrasound and cardiovascular outcome in patients undergoing coronary angiography / J.M Cheng., M. Sonneveld, R. Oemrawsingh et al // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63(12). – P. A2068–A2068.
100. Chia, S. Intra-arterial tumor necrosis factor-alpha impairs endothelial-dependent dilatation in humans / S. Chia, M. Quadan, R. Newton et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 695–701.
101. Christine, K. Role of endothelin-1 and endothelial dysfunction in prehypertension / K. Christine, M.D. Kissel, J. Todd, M.D. Anderson // *Can J Cardiol.* – 2012. – Vol. 28(3). – P. 251–253.
102. Chung, W.S. Inflammatory bowel disease increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the hospitalized patients: a nationwide cohort study / W.S. Chung, C.L. Lin, W.H. Hsu, C.H. Kao // *Thromb Res.* – 2015. – Vol. 135 (3). – P. 492–496.
103. Cosnes, J. Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and their impact on IBD / J. Cosnes // *Dig Dis.* – 2010. – Vol. 28. – P. 411–417.
104. Costanzo, D.L. Inhibition of human arginase I by substrate and product analogues / D.L. Costanzo, M. Ilies, K.J. Thorn, D.W. Christianson // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2010. – № 496 (2). – P. 101–108.
105. Cromer, W.E. Role of endothelium in inflammatory bowel diseases / W.E. Cromer, J.M. Mathis, D.N. Granger, et al. // *World J Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17(5). – P. 578–593.
106. Cucchiara, S. Interactions between intestinal microbiota and innate immune system in pediatric inflammatory bowel disease / S. Cucchiara, L. Stronati, M. Aloï // *J Clin Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 46 (1). – P. 64–66.

107. Danese, S. Critical role of the CD40 CD40-ligand pathway in regulating mucosal inflammation-driven angiogenesis in inflammatory bowel disease / S. Danese, F. Scaldaferri, S. Vetrano et al // *Gut*. An international peer-reviewed journal for health professionals and researchers in gastroenterology and hepatology. – 2007. – Vol. 56 (9). – P. 1248–1256.
108. Danese, S. Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel diseases / S. Danese, J. Panés // *Gastroenterology*. – 2014; – Vol. 147, N. 5. – P. 981–989.
109. Danese, S. Inflammation and the mucosal microcirculation in inflammatory bowel disease: the ebb and flow / S. Danese // *Curr Opin Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 23. – P. 384–389.
110. Deng, X. Novel pharmacologic approaches to the prevention and treatment of ulcerative colitis / X. Deng, S. Szabo, T. Khomenko et al. // *Curr Pharm Des*. – 2013; – Vol. 19 (1). – P. 17–28.
111. Dignass, A. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: current management / A. Dignass, J.O. Lindsay, A. Sturm et al. // *J Crohns Colitis*. – 2012. – Vol. 6(10). – P. 991–1030.
112. Dotan, I. New serologic markers for Inflammatory bowel disease diagnosis / I. Dotan // *Falk symposium 172*. – 2010. – P. 418–423.
113. Dubinsky, M. Can serologic markers help determine prognosis and guide therapy / M. Dubinsky // *Falk symposium 172*. – 2010. – P. 424–428.
114. Dupaul-Chicoine, J. Crosstalk between the intestinal microbiota and the innate immune system in intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease / J. Dupaul-Chicoine, M. Dagenais, M. Saleh // *Inflamm Bowel Dis*. – 2013. – Vol. 19, N. 10. – P. 2227–2237.
115. Esnon, C.T. The discovery of trombospondin / C.T. Esnon, W.G. Owen // *J.Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 2, N. 2. – P. 209–213.
116. Etminan, M. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data / M.

- Etminan, S.T. Bird, J.A. Delaney et al. // *JAMA Dermatol.* – February 2, 2013. – Vol. 149 (2). – P. 216–220.
117. Ferrante, M. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory bowel disease / M. Ferrante, M. Pierik, L. Henckaerts et al // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2006. – Vol. 12 (9). – P. 870–878.
118. Ferrara, N. The biology of vascular endothelial growth factor / N. Ferrara, T. Davis-Smyth // *Endocrine Rev.* – 1997. – Vol. 18. – P. 4–25.
119. Fiocchi, С. Современные патогенетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) // Байкальский форум по проблемам воспалительных заболеваний толстой кишки. 2-ой общеобразовательных форум для врачей. Избранные лекции / С. Fiocchi //– СПб. - 2012. –С. 2-70.
120. Fiocchi, С. The multifactorial pathogenesis of IBD / С. Fiocchi // *Falk Symposium.* – 2006. – P. 21.
121. Furchgott, R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of vascular smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchgott, J.W. Zawadzki // *Nature.* – 1980. – Vol. 286. – P. 373-376.
122. Gersemann, M. Innate immune dysfunction in inflammatory bowel disease / M. Gersemann, J. Wehkamp, E.F. Stange // *Journal of Internal Medicine.* – 2012. – Vol. 271. – P. 421–428.
123. Gillberg, L. Nitric oxide pathway-related gene alterations in inflammatory bowel disease / L. Gillberg, M. Varsanyi, M. Sjöström et al. // *Scand J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 47 (11). – P. 1283–1297.
124. Grainge, M.J. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study / M.J. Grainge, J. West, T.R. Card // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 657–663.
125. Hanauer, S.B. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities / S.B. Hanauer // *Inflamm Bowel Dis.* – 2006. – Vol. 12 (1). – P. 3–9.

126. Haotum, O.A. The intestinal microvasculature as a therapeutic target in inflammatory bowel disease / O.A. Haotum, J. Heidemann, D.G. Binion // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2006. – Vol. 1072. – P. 78–97.
127. Henderson, P. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis / P. Henderson, D.C. Wilson, N.H. Anderson // *Am J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 109, N. 5. – P. 637–645.
128. Higashi, Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi, Y. Kihara // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73. - P. 411–418.
129. Horowitz, S. Increased arginase activity and endothelial dysfunction in human inflammatory bowel disease / S. Horowitz, D.G. Binion, V.M. Nelson et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* – 2007. – N 292 (5). – P. 1323–1336.
130. Iglarz, M. Mechanisms of ET-1-induced endothelial dysfunction / M. Iglarz, M. Clozel // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 621–628.
131. Inamdar, S.A. Increased risk of coronary artery disease among patients with inflammatory bowel disease / S.A. Inamdar, K. Sultan // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142. – P. 792.
132. Jacques, C. Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and they impact on IBD / C. Jacques // *Falk Symposium 172*. – 2010. – P. 411–417.
133. James, P. Structure, biology, and genetics of von Willebrand factor / P. James, N. Rydz // *Hematology: Basic Principles and Practice*. – 2013. – P. 1987–2000.
134. Jess, T. Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010 / T. Jess, M. Frisch, J. Simonsen // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2013. – Vol. 11. – P. 43–48.
135. Johnson, F.K. Arginase inhibition restores arteriolar endothelial function in Dahl rats with salt-induced hypertension / F.K. Johnson, R.A. Johnson, K.J. Peyton, W. Durante // *Am J Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiology*. – 2005. – Vol. 288. – P. 1057–1062.

136. Jones, D.T. Passive smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis / D.T. Jones, M.T. Osterman, M. Bewtra, J.D. Lewis // *Am J Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, N 9. – P. 2382–2393.
137. Jung, C. Arginase inhibition mediates cardioprotection during ischaemiareperfusion / C. Jung, A.T. Gonon, P.O. Sjoquist et al. // *Cardiovascular Research.* – 2010. – Vol. 85(1). – P. 147–154.
138. Kandiel, A. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease / A. Kandiel, B. Lashner // *Am J Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101(12). – P. 2857–2865.
139. Kangro, H.O. A prospective study of viral and mycoplasma infections in chronic inflammatory bowel disease / H.O. Kangro, S.K. Chong, A. Hardiman, R.B. Heath et al. // *Gastroenterology.* – 1990. – Vol. 98. – P. 549–553.
140. Kaser, A. Innate immunity in inflammatory bowel disease / A. Kaser, E. Nieuwenhuis, L. Glimcher et al. // *Falk symposium.* – 2006. – P. 23-4.
141. Knod, J.L. Link between VEGF expression, angiogenesis and inflammation in pediatric Crohn's disease / J.L. Knod, K.M. Crawford, M. R. Dusing et al. // *Gastrointestinal Endoscopy.* – 2013. – Vol. 77 (5). – P. AB136–AB137.
142. Koek, G.H. Activity related increase of exhaled nitric oxide in Crohn's disease and ulcerative colitis: a manifestation of systemic involvement? / G.H. Koek, G.M. Verleden, P. Evenepoel et al. // *Respir Med.* – 2002. – N. 96. – P. 530–535.
143. Kopanakis, N. Serum VEGF and bFGF in patients with inflammatory bowel diseases / N. Kopanakis, A. Saiti, E. D'Avgerinos et al. // *Ann Ital Chir.* – 2014. – Vol. 85 (3). – P. 203–206.
144. Kostakis, I.D. Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review / I.D. Kostakis, K.G. Cholidou, A.G. Vaiopoulos et al. // *Dig. Dis. Sci.* – February 1, 2013. – Vol. 58 (2). – P. 309–319.
145. Kristensen, S.L. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death—a Danish nationwide cohort study / S.L. Kristensen, O. Ahlehoff, J. Lindhardsen et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – P. e56944.

146. Lan, S. Endothelial dysfunction - an obstacle of therapeutic angiogenesis / S. Lan, B. Yongyi, D. Guanhua // *Ageing Res Rev.* - 2009. - Vol. 8 (4). – P. 306-313.
147. Lichtenstein, G.R. Inflammatory Bowel Disease / G.R. Lichtenstein // *Goldman's Cecil Medicine.* – 2012. – Vol.1. – P. 913–921.
148. Lip, G.Y. A von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? / G.Y. Lip, A. Blann // *Cardiovasc. Res.* – 1997; – Vol. 34, N. 2. – P. 255–265.
149. Lip, G.Y. Soluble adhesion molecule P-selectin and endothelial dysfunction in essential hypertension: implications for atherogenesis? / G.Y. Lip, A.D. Blann, J. Zarifis et al // A preliminary report. *J. Hypertension.* – 1995. – Vol. 13, №12. – P. 1674–1678.
150. Lutgens, M.W. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies / M.W. Lutgens, M.G. van Oijen, G.J. van der Heijden et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2013. – Vol. 19 (4). – P. 789–799.
151. MacDonald, T.T. The cytokine network in IBD / T.T. MacDonald // *Falk symposium.* – 2006. – P. 24.
152. Mahid, S.S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis / S.S. Mahid, K.S. Minor, R.E. Soto et al // *Mayo Clin Proc.* – 2006. – Vol. 81. – P. 1462–1471.
153. Mayyas, F. The significance of circulating endothelin-1 as a predictor of coronary artery disease status and clinical outcomes following coronary artery catheterization / F. Mayyas, M. Al-Jarrah, K. Ibrahim et. al // *Cardiovascular Pathology.* – 2015. – Vol. 24(1). – P. 19–25.
154. Menchen, L.A. N-3-aminomethyl-benzyl-acetamidine, an inducible nitric oxide synthase inhibitor, decreases colonic inflammation induced by trinitrobenzene sulphonic acid in rats / L.A. Menchen, A.L. Colon, M.A. Moro et al. // *Life Sci.* – 2001. – N 69. – P. 479–491.
155. Merrill, A. Increased risk of postoperative deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with inflammatory bowel disease: a study of National

- Surgical Quality Improvement Program patients / A. Merrill, F. Millham // *Arch Surg.* – 2012. – Vol. 147. – P.120–124.
156. Mourad, F.H. L-arginine, nitric oxide, and intestinal secretion: studies in rat jejunum in vivo / F.H. Mourad, L.J. O'Donnel, E.A. Andre et al. // *Gut.* – 1996. – Vol. 39. – P. 539-544.
157. Murch, S.H. High endothelin-1 immunoreactivity in Crohn's disease and ulcerative colitis / S.H. Murch, C.P. Braegger, W.C. Sessa et al. // *Lancet.* – 2002. – Vol. 15, N. 8790. – P. 381–385.
158. Murray, R.D. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) is elevated in GH deficient adults / R.D. Murray, H.S. Randeva, K.C. Lewandowski et al. // *Growth Horm IGF Res.* – 2011. – Vol. 21 (2). – P. 96–101.
159. Murthy, S.K. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review / S.K. Murthy, G.C. Nguyen // *Am J Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106. – P. 713–718.
160. Nakano, E. Hyperhomocystinemia in children with inflammatory bowel disease/ E. Nakano, C.J. Taylor, L. Chada et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2003. – Vol. 37 (5). – P. 586–590.
161. Osterman, M.T. No Increased Risk of Myocardial Infarction Among Patients With Ulcerative Colitis or Crohn's Disease / M.T. Osterman, Y.X. Yang, C. Brensinger et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 875–880.
162. Owczarek, D. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability / D. Owczarek, D. Cibor, M. Głowacki et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 33–63.
163. Palm, N.W. Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease / N.W. Palm, M.R. de Zoete, T.W. Cullen et al. // *Cell.* – August 28, 2014. – Vol. 158 (5). – P. 1000–1010.
164. Pender, S.L. Regulation of matrix metalloproteinases in human intestinal mucosa / S.L. Pender, C. McKenzie, A. Shaida et al. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1999. – N. 878. – P. 581–582.

165. Picchi, A. Tumor Necrosis Factor- α Induces Endothelial Dysfunction in the Prediabetic Metabolic Syndrome / A. Picchi, X. Gao, S. Belmadani // *Circul. Res.* – 2006. – Vol. 99. – P. 69–77.
166. Podolsky, D.K. Inflammatory Bowel Disease / D.K. Podolsky // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 417–429.
167. Polovina, M.M. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders / M.M. Polovina, T.S. Potpara // *Postgraduate medicine.* – 2014. – Vol. 126, N. 2. – P. 38–53.
168. Principi, M. Endothelial function and cardiovascular risk in active inflammatory bowel diseases/ M. Principi, M. Mastrodonato, P. Scicchitano et al. // *J Crohns Colitis* – 2013. – Vol. 7 (10). – P. 427–433.
169. Qin, X. Etiology of inflammatory bowel disease: A unified hypothesis / X. Qin // *World J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, N. 15. – P. 1708–1722.
170. Qin, X. How can we really reduce the morbidity of inflammatory bowel disease — Research on genes and cytokines, or find out the causative factors in the environment? / X. Qin // *J Crohns Colitis.* – 2009. – Vol. 3. – P. 315.
171. Quenon, L. Hand-held fractional exhaled nitric oxide measurements as a non-invasive indicator of systemic inflammation in Crohn's disease / L. Quenon, P. Hindryckx, M. De Vos et al. // *J Crohns Colitis.* – 2013. – Vol. 7 (8). – P. 644–648.
172. Rahman, S. Endothelins in health and disease / S. Rahman // *Eur J Intern Med.* – 2007. – Vol. 18. – Issue 4. – P. 272–282.
173. Rhodes, J.M. The role of *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease / J.M. Rhodes // *Gut.* – 2007. – Vol. 56, N 5. – P. 610–612.
174. Ridker, P.M. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8- year follow-up of 14719 initially healthy American women / P.M. Ridker, J.E. Buring, N.R. Cook, N. Rifai // *Circulation.* – 2003. – N. 107. – P. 391–397.
175. Roifman, I. Evidence of endothelial dysfunction in patients with inflammatory bowel disease / I. Roifman, Y.C. Sun, J.P. Fedwick et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 7 (2). – P. 175–182.

176. Rungoe, C. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study / C. Rungoe, S. Basit, M.F. Ranthe et al // *Gut*. – 2013. – Vol. 62. – P. 689–694.
177. Ruther, U. Herpes simplex-associated exacerbation of Crohn's disease. Successful treatment with acyclovir / U. Ruther, C. Nunnensiek, H. Müller // *Dtsch Med Wochenschr*. – 1992. – Vol. 117. – P. 46–50.
178. Sartor, R.B. Proinflammatory cytokines and signaling pathways in intestinal innate immune cells / R.B. Sartor, F. Hoentjen // *Mucosal Immunology*. – 2005. – N. 30. – P. 681–701.
179. Satsangi, J. Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications / J. Satsangi, N.B. Morecroft // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 17. – P. 3–18.
180. Scaldaferrri, F. Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: new players in gut inflammation / F. Scaldaferrri, S. Lancellotti, M. Pizzoferrato, R. De Cristofaro // *World J. Gastroenterol*. – 2011. – Vol. 17. – P. 594–608.
181. Schena, M. Vasoactive hormones induce nitric oxide synthase mRNA expression and nitric oxide production in human endothelial cells and monocytes / M. Schena, P. Mulatero, D. Schiavone et al // *Am. J. Hypertens*. – 1999. – 12. – P. 388–397.
182. Schicho, R. Cardiovascular complications in inflammatory bowel disease / R. Schicho, G. Marsche, M. Storr // *Current drug targets*. – 2015. – Vol. 16 (3). – P. 181–188.
183. Schmidinger, M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors / M. Schmidinger // *EJC Suppl*. – 2013. – Vol. 11 (2). – P. 172–191.
184. Schmidt, C. Etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease / C. Schmidt, A. Stallmach // *Minerva Gastroenterol Dietol*. – 2005. – Vol. 51, N. 2. – P. 127–145.
185. Schroeder, K.W. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study / K.W. Schroeder, W.J. Tremaine, D.M. Ilstrup // *N Engl J Med*. – 1987. – Vol. 317. – P. 1625–1629.

186. Siddharth, S. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis / S. Siddharth, S. Harkirat, V.L. Edward, S. P. Darrell // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – Vol. 12 (3). – P. 382–393.
187. Simon, A. Assessment of endothelial dysfunction and its clinical usefulness / A. Simon, A. Castro, J.C. Kaski // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2001. – Vol. 54. – P. 211–217.
188. Singh, S. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis / S. Singh, H. Singh, E.V. Jr. Loftus, D.S. Pardi // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – Vol. 12. – P. 382–393.
189. Stehouwer, C.D. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM / C.D. Stehouwer, H.R. Fischer, K.A. Van et al. // *Diabetes.* – 1995. – Vol. 44(5). – P. 561–564.
190. Stevens, T.R. Circulating von Willebrand factor in inflammatory bowel disease. / T.R. Stevens, J.P. James, N.J. Simmonds et al. // *Gut* – 1992. – Vol. 33 (4). – P. 502–506.
191. Steyers, C.M. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases / C.M. Steyers, F.J. Miller // *Int J Mol Sci.* – 2014. – Vol. 15 (7). – P. 11324–11349.
192. Sugimachi, M. Endogenous endothelin in a rat model of acute colonic mucosal injury / M. Sugimachi, T. Kiyohara, T. Murayama et al. // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 59, № 2. – P. 92.
193. Swidsinski, A. Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis - an overview / A. Swidsinski, V. Loening-Baucke, A. Herber // *J Physiol Pharmacol.* – 2009. – Vol. 60 (6). – P. 61–71.
194. Tekelioğlu, Y. Circulating platelet–leukocyte aggregates in patients with inflammatory bowel disease / Y. Tekelioğlu, H. Uzun, H. Güçer // *J Chin Med Assoc.* – 2013. – Vol. 76 (4). – P. 182–185.
195. Theocharidou, E. Are patients with inflammatory bowel diseases at increased risk for cardiovascular disease? / E.Theocharidou, T. Gossios, A. Karagiannis // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – Vol. 12 (12). – P. 2134–2135.

196. Tibble, J. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease / J. Tibble, G. Sigthorsson, S. Bridger // *Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 119. – P. 15–22.
197. Travis, S. On the second ECCO Consensus on Crohn's disease / S. Travis, G.V. Assche, A. Dignass et al. // *Journal of Crohn's and Colitis.* – 2010. – Vol. 4. – P. 1–6.
198. Van der Heide, F. Effects of active and passive smoking on Crohn's disease and ulcerative colitis in a cohort from a regional hospital / F. Van der Heide, M. Wassenaar, K. Van der Linde et al. // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – Vol. 23, N 3. – P. 255–261.
199. Vermeire, S. Serum sickness, encephalitis and other complications of anti-cytokine therapy / S. Vermeire, G. Van Assche, P. Rutgeerts // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 23(1). – P. 101–112.
200. Wehkamp, J. Defensins and other antimicrobial peptides in inflammatory bowel disease / J. Wehkamp, M. Schmid, E.F. Stange // *Curr. Opin. Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 23. – P. 370–378.
201. Wei, B. *Pseudomonas fluorescens* encodes the Crohn's disease-associated I2 sequence and T-cell superantigen / B. Wei et al. // *Infect Immun.* – 2002. – Vol. 70, N 12. – P. 6567–6575.
202. Wheeler, M.J. Impact of IL-18 on dendritic cells in a murine model of inflammatory bowel disease / M.J. Wheeler, V.C. Hardie, R.Z. Harms et al. // *Journal of Surgical Research.* – 2012. – Vol. 172 (2). – P. 302.
203. Yarur, A.J. Inflammatory Bowel Disease Is Associated With an Increased Incidence of Cardiovascular Events / A.J. Yarur, A.R. Deshpande, D.M. Pechman et al. // *World J Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106. – P. 741–747.
204. Yu, W. NKX2-3 transcriptional regulation of endothelin-1 and VEGF signaling in human intestinal microvascular endothelial cells / W. Yu, J.P. Hegarty, A. Berg et al // *PLoS ONE.* – 2011. – Vol. 6 (5). – P. 20454.

205. Zezos, P. Inflammatory bowel disease and thromboembolism / P. Zezos, G. Kouklakis, F. Saibil // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, №38. – P. 13863–13878.
206. Zheng, Y. Impact of remote physiological ischemic training on vascular endothelial growth factor, endothelial progenitor cells and coronary angiogenesis after myocardial ischemia / Y. Zheng, X. Lu, J. Li et al. // *Int J Cardiol.* – 2014. – Vol. 177 (3). – P. 894–901.
207. Zoller, B. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden / B. Zoller, X. Li, J. Sundquist et al // *BMC Neurol.* – 2012. – Vol. 12. – P. 41.