

На правах рукописи

СТЕПИНА
Екатерина Александровна

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

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
кафедры госпитальной терапии
ФГБОУ ВО «Пермский
государственный медицинский
университет имени академика Е.А.
Вагнера» Минздрава России

Хлынова Ольга Витальевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, заведующий
отделением лечения воспалительных
заболеваний кишечника ГБУЗ
«Московский клинический научно-
практический центр Департамента
Здравоохранения г. Москвы»

Князев Олег Владимирович

доктор медицинских наук, профессор
кафедры госпитальной терапии
ФГБОУ ВО «Казанский
государственный медицинский
университет» Минздрава России

Абдулхаков Рустам Аббасович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет»

Защита состоится «__» _____ 2016 года в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом – на сайтах <http://www.pisma.ru/> и <http://www.vak.ed.gov.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Малютина Наталья Николаевна

ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (И.В. Никулина, 1997; Г. Адлер, 2001; Е.А. Белоусова, 2002; И.Л. Халиф, 2004).

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 (Г.И. Воробьев, 2008; D.C. Baumgart, 2012). 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 (И.Л. Халиф, 2004; Е.А. Belousova, 2006; А.В. Ткачев, 2012). В отношении БК отмечается более высокий прирост заболеваемости за последние 20 лет, что, возможно, связано с улучшением диагностики, а также разработкой современных диагностических критериев (Г.И. Воробьев, 2008; А.В. Ткачев, 2012).

На сегодняшний день нет единого мнения об этиологии и патогенезе данных заболеваний, несмотря на многолетнюю историю изучения проблемы (И.Л. Халиф, 2004). Считается, что основными предрасполагающими факторами развития ЯК и БК являются курение, стресс, недостаточность физической активности, а также условия окружающей среды (Р. Фарелл, 2003; С. Jacques, 2010; J. Ahn, 2013). Неизменно мнение ученых о роли генетической предрасположенности, особенно когда речь идет о БК (J. Satsangi, 2003; J. Ahn, 2012; G.R. Lichtenstein, 2012). 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 (А. Kaser, 2006; Г.И. Воробьев, 2008; Е.А. Корниенко, 2008). Ещё одним патогенетическим звеном является нарушение толерантности слизистой оболочки (СО) кишечника, при котором комменсальная микрофлора выступает в роли аутоантигена (L. Biancone, 2002; Р. Фарелл, 2003; В.Г. Румянцев, 2009).

Степень разработанности темы исследования

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 (А.В. Туев, Л.Н.

Некрутенко, 2001; В.И. Бувальцев, 2003; М.М. Polovina, 2014). Кроме того, немаловажная роль принадлежит ЭД в развитии осложнений сахарного диабета и бронхо-легочной патологии (С.Д. Stehouwer, 1995; М.Д. Даурова, 2014). Также известно, что эндотелий принимает участие в становлении ряда гастроэнтерологических заболеваний, таких как панкреатит, язвенная болезнь, гепатит, патология билиарной системы (А.П. Щекотова, 2010; Д.И. Абдулганиева, 2011; В.В. Щекотов, 2012; Е.Б. Загородских, 2013). Однако, несмотря на значимые открытия в этой области, до сих пор нет единого мнения о роли сосудистого эндотелия в развитии и прогрессировании ВЗК (Т.И. Бойко, 2010).

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 (А.И. Парфенов, 2001; В.Г. Румянцев, 2002). Перечисленные изменения, прежде всего, затрагивают систему гемостаза, а конкретно, формируется сдвиг в сторону гиперкоагуляции (Т.Р. Stevens, 1992). 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 (С.Д. Stehouwer, 1995). 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 тромбэмболических осложнений (S.A. Inamdar, 2012; С. Rungoe, 2013; S. Siddharth, 2014; S. Singh, 2014; W.S. Chung, 2015). 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 (M.T. Osterman, 2011). Поэтому дискуссия о том, являются ли пациенты с БК и ЯК группой повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений, остается открытой (E.Theocharidou, 2014).

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 (M. Ferrante, 2006; N. Koranakis, 2014; Ю.И. Третьякова, 2015).

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, 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 и теоретическая 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 своевременного 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.

Методология и методы исследования

В работе использовались клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования – больные воспалительными заболеваниями кишечника, а именно болезнью Крона и язвенным колитом. Предмет исследования – результаты комплексной оценки состояния сосудистого эндотелия у больных болезнью Крона и язвенным колитом, включающие исследование концентрации ВЭФ сыворотки крови, количества ДЭЦ плазмы и уровня МАУ.

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 им. 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 им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава Российской Федерации. Государственный регистрационный номер 115030310059.

Специальность, которой соответствует диссертация

Областью исследования представленной научной работы Степиной Е.А. является изучение особенностей состояния сосудистого эндотелия у больных воспалительными заболеваниями кишечника и усовершенствование методов диагностики степени тяжести атаки болезни Крона и язвенного колита. Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

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. 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» МЗ РФ на проведение научного исследования с участием человека (протокол №3 от 25 марта 2014 года).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы, методы и дизайн исследования

Работа представляет собой простое одномоментное открытое выборочное исследование, в котором приняли участие 65 пациентов с ВЗК и 12 практически здоровых лиц. В ходе исследования было сформировано две группы. Первую группу составили 20 человек с установленным диагнозом болезнь Крона (БК), во вторую вошли 45 пациентов с диагнозом язвенный колит (ЯК). Пациенты проходили обследование в отделении гастроэнтерологии ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница». Дизайн работы изображен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Первую группу составили 20 пациентов с БК, среди них было 10 (50%) мужчин и 10 (50%) женщин, их средний возраст составил 35,63±11,25 лет. При оценке тяжести атаки в группе с БК выделено три подгруппы: первая - 8 чел. (40%) с атакой легкой степени, вторая – 6 чел. (30%) со 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±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. Все пациенты в группах

были сопоставимы по полу (F-критерий, $p=0,39$) и возрасту (t-критерий, $p=0,72$).

Для определения нормальных значений ВЭФ, ДЭЦ и МАУ была сформирована группа сравнения, состоящая из 12 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

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 стадии активности;
- возраст от 18.

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, миокардит, хроническая болезнь почек, тяжелая пневмония (дыхательная недостаточность), сепсис, угрожающие жизни кровотечения, ВИЧ-инфекция;
- прием пациентами препаратов, способных влиять на показатели ЭД (антиагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты, статины, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента);
- беременность и 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).

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.

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 (Е.А. Белоусова, 2009). Для установления 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 (В.Т. Ивашкин, 2013). Эндоскопическую активность ЯК определяли по шкале Schroeder, при этом выделяли четыре степени активности, в зависимости от внешнего вида слизистой оболочки кишки (K.W. Schroeder, 1987).

Для изучения состояния сосудистого эндотелия у лиц с ВЗК были изучены три стандартных маркера ЭД: уровень в сыворотке крови васкуло-эндотелиального фактора роста (ВЭФ), десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) и величина микроальбуминурии (МАУ).

Выбор маркеров был обоснован следующими факторами: известно, что повышенный уровень ВЭФ сыворотки сопряжен с развитием тяжелых, осложненных, резистентных к терапии форм ВЗК (С. Alkim, 2012; M. Schmidinger, 2013). ДЭЦ, как и ВЭФ, отражает тяжесть повреждения эндотелия. МАУ на сегодняшний день является общепризнанным доказанным ранним признаком дисфункции эндотелия (С.D. Stehouwer, 1995).

Определение ВЭФ в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с использованием набора реагентов «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск. Оценка ДЭЦ в плазме крови проводилась по методу Hladovec (Н.Н. Петрищев, 2001). Для исследования микроальбуминурии использовали тест-полоски Micral-Test (Roche Diagnostics, Германия).

В качестве критериев системного воспаления изучали уровень показателя ФНО- α сыворотки, величину СОЭ и СРБ. Определение уровня ФНО- α осуществлялось с применением набора реагентов «Human TNF-alpha Platinum ELISA» (Bender MedSistem, Австрия).

Статистическая обработка данных выполнялась 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.

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.

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. 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. Сила взаимосвязи между изучаемыми переменными оценивалась по величине коэффициента множественной корреляции (R) и коэффициента множественной детерминации (R^2). Для оценки статистической значимости полученного уравнения регрессии использовали критерий Фишера (F-критерий) (О.Ю. Реброва, 2003).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первой задачей нашего исследования явилась оценка состояния сосудистого эндотелия у больных с БК и ЯК (табл.1).

Таблица 1 - Показатели эндотелиальной дисфункции у пациентов с болезнью Крона, язвенным колитом и практически здоровых ровесников ($M \pm \sigma$)

Показатель	Пациенты с БК n=20 (1)	Пациенты с ЯК n=45 (2)	Практически здоровые n=12 (3)	P
ВЭФ, пг/мл	528,85±334,65	506,40±287,00	197,97±82,88	$p_{1-2}=0,001^*$ $p_{2-3}=0,000^*$
ДЭЦ, $\times 10^4$ /л в п/зр	6,63±3,46	6,47±4,22	2,00±1,48	$p_{1-2}=0,000^*$ $p_{2-3}=0,000^*$
МАУ, мг/л	15,94±13,81	14,89±11,69	1,25±2,26	$p_{1-2}=0,001^*$ $p_{2-3}=0,000^*$

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

Так, было выявлено, что у пациентов с БК и ЯК уровни ВЭФ, ДЭЦ и МАУ 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, значения ВЭФ, ДЭЦ и МАУ были также 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 ($p=0,000$), $2,00 \pm 1,48 \times 10^4$ /л ($p=0,000$), $1,25 \pm 2,26$ мг/л ($p=0,0002$), соответственно). Полученные результаты подтверждают факт наличия ЭД при ВЗК, что в целом не противоречит литературным данным, но нами были изучены маркеры, редко включаемые в характеристику ЭД у лиц с ВЗК.

При изучении особенностей ЭД в зависимости от клинко-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 было 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 обнаружены 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 (А.Н. Шишкин, 2008), в том числе, как оказалось, и при БК. В литературе описана взаимосвязь ВЭФ с наличием осложнений ВЗК (М. Schmidinger, 2013). В нашем же исследовании была 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. У 25% пациентов было диагностировано сочетанное поражение толстой и тонкой кишки (илеocolит), у

40% - терминальный илеит и у 35% – колит. При этом было отмечено, что уровень ВЭФ нарастал по мере распространения патологического процесса по кишке (рис. 2).

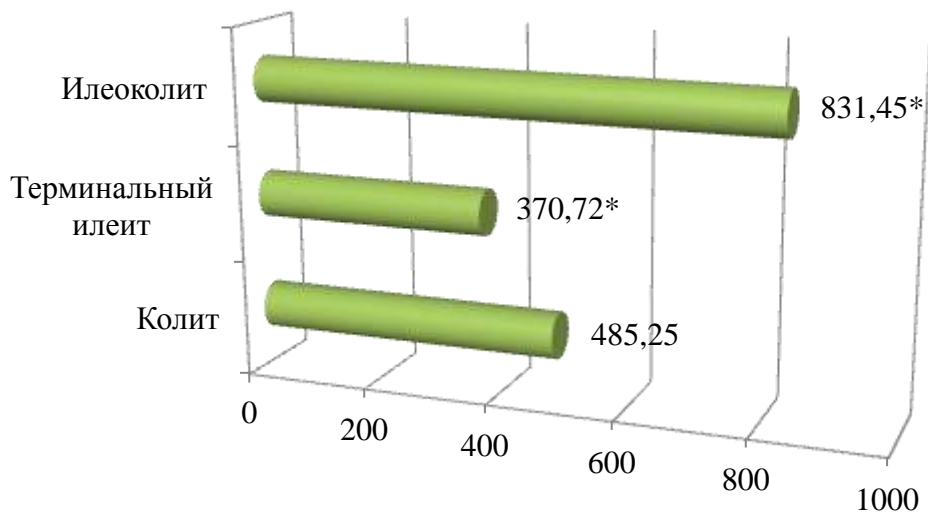


Рисунок 2 - Показатели ВЭФ у пациентов с болезнью Крона в зависимости от локализации патологического процесса в кишечнике (пг/мл)
Примечание: * - различия статистически достоверны ($p < 0,05$)

Полученные данные подтверждены корреляционным анализом, при котором выявлена взаимосвязь уровня ВЭФ с локализацией процесса в кишечнике ($r=0,53$, $p=0,033$). Однако, показатели ДЭЦ и МАУ не продемонстрировали достоверного роста при распространенных формах БК, и увеличение их концентрации носило лишь характер тенденции.

В данной группе пациентов была 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 (W.E. Cromer, 2011; S. Cucchiara, 2012; Ю.И. Третьякова, 2015).

Следует также отметить, что при сравнительном анализе величины МАУ при тяжелых формах БК и ЯК, она 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, $p=0,04$) (рис.3).

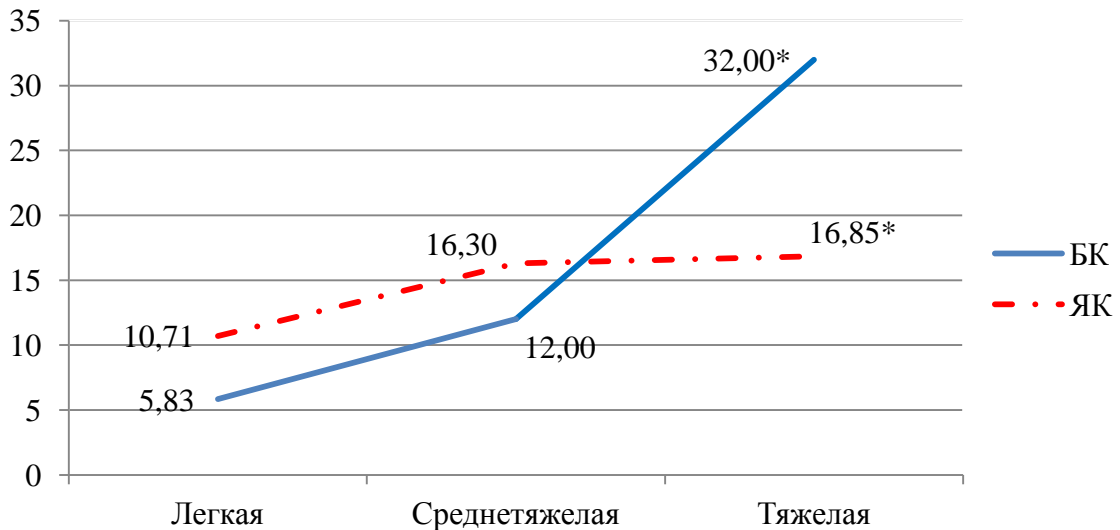


Рисунок 3 – Концентрация МАУ в зависимости от тяжести атаки болезни Крона и язвенного колита (мг/л)

Примечание: * - различия показателя при тяжелом течении болезни Крона и язвенного колита статистически достоверны ($p < 0,05$)

Оценивая взаимосвязь маркеров ЭД с данными общеклинического анализа крови было выявлено, что уровень МАУ имел 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 уровня гемоглобина и усугублению тромбоцитоза, а уровень 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 (Е.А. Белоусова, 2009; В.Т. Ивашкин, 2013).

По результатам оценки взаимосвязи показателей ЭД и маркеров системного воспаления были установлены значимые корреляции ВЭФ со СОЭ ($r=0,76$, $p=0,001$), с уровнем 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 уровня МАУ с величинами СОЭ ($r=0,80$, $p=0,000$), СРБ ($r=0,773$, $p=0,0004$), альфа2-глобулином ($r=0,54$, $p=0,029$) и фибриногеном ($r=0,65$, $p=0,007$).

В группе ЯК была установлена зависимость величин ВЭФ и ДЭЦ от таких клинических проявлений ЯК как повышение температуры тела, снижение массы тела и аппетита, наличия примесей крови и слизи в кале, испытываемые пациентом тенезмы. При этом уровень МАУ не продемонстрировал четкой зависимости 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 зависимость 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 были 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 (табл.2).

Таблица 2 – 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	$280,48 \pm 84,22$	$509,39 \pm 153,37$	$772,10 \pm 396,62$	$p_{1-2}=0,000^*$ $p_{2-3}=0,018^*$ $p_{1-3}=0,000^*$
ДЭЦ, $\times 10^4/\text{л}$	$4,20 \pm 2,82$	$5,42 \pm 4,20$	$10,88 \pm 3,98$	$p_{1-2}=0,361$ $p_{2-3}=0,003^*$ $p_{1-3}=0,001^*$

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

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 ($r=0,73$, $p=0,001$). На рисунке 4 представлены изменения уровня ВЭФ и ДЭЦ в зависимости от тяжести атаки ЯК.

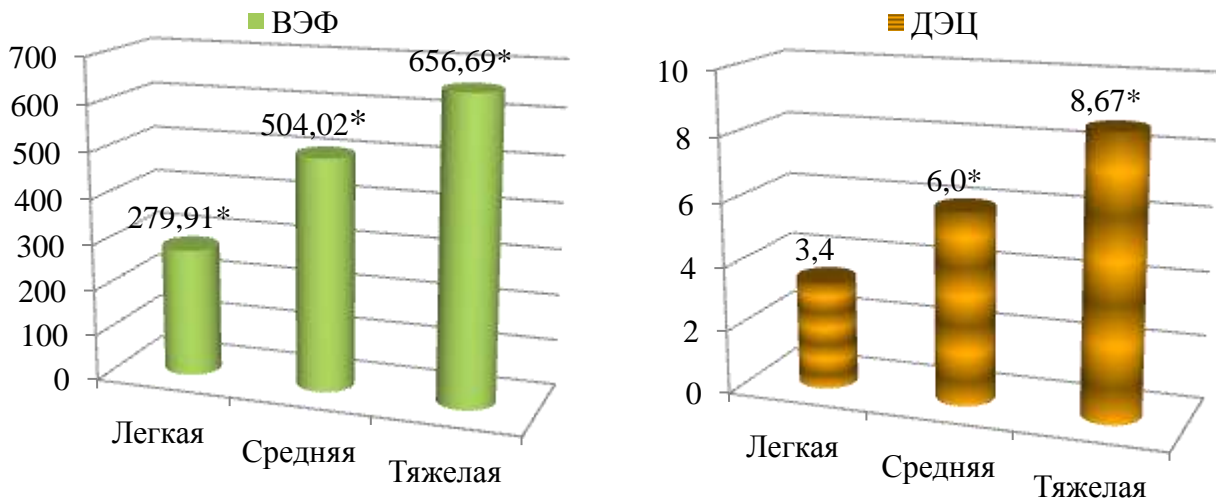


Рисунок 4 – Концентрация ВЭФ (пг/мл) и ДЭЦ (x10⁴/л) у пациентов с язвенным колитом в зависимости от тяжести атаки заболевания

Примечание: * - различия статистически достоверны (p<0,05)

Несмотря на аналогичную тенденцию в отношении МАУ, статистически достоверного изменения уровня 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 было 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 - 15,6%, что достоверно ниже, чем при БК ($p=0,000$). При оценке показателей ЭД в зависимости от наличия системных проявлений заболевания было установлено, что уровень ВЭФ и ДЭФ у таких пациентов был 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 (С. Alkim, 2012; М. Schmidinger, 2013).

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 (N. Ferrara, 1997; В.П. Чехонин, 2012).

В группе ЯК, также как и в группе БК, маркеры системного воспаления превышали референсные значения. Кроме того, была отмечена аналогичная динамика в повышении уровня СОЭ и СРБ в зависимости от тяжести атаки заболевания. При этом было выявлено, что концентрация ВЭФ коррелирует с повышением уровня СОЭ ($r=0,55$, $p=0,000$) и СРБ ($r=0,51$, $p=0,001$). Значение ДЭЦ у больных ЯК напрямую взаимосвязано с величиной 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 зависел 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 было 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 ($R = 0,73450$; $p = 0,00009$), 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:

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

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.

Результаты оценки точности полученной модели представлены в таблице 3.

Таблица 3 – 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 %	

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:

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

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 ($\times 10^4/\text{л}$),

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 - тяжелой атаке болезни. Диагностическая точность модели подтверждается высокими показателями чувствительности (96,7%) и специфичности (91,7%) (табл.4).

Таблица 4 – 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 %

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 маркеров как: ВЭФ, ДЭЦ и МАУ. Но, в тоже время, степень изменения для перечисленных показателей 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 - ВЭФ, как отражение активности заболевания, распространенности поражения толстой кишки и развития внекишечных проявлений, в частности, узловой эритемы, конъюнктивита и афтозного

стоматита. Как при ЯК, так и при 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 БК и ЯК 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 работ, опубликованных по теме диссертации

*Список работ, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК
Министерства образования и науки РФ*

1. **Степина Е.А.** Маркеры системного воспаления и микроальбуминурия при воспалительных заболеваниях кишечника / **Е.А. Степина**, К.А. Копосова, О.В. Хлынова, А.В. Туев, Л.М. Василец // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2016. - Т. 127, №3. - С. 15-19.
2. **Степина Е.А.** Эндотелиальная дисфункция и системное воспаление как факторы стратификации тяжести болезни Крона / **Е.А. Степина** // Пермский медицинский журнал. - 2016. - Т.33, №1. - С. 53-58.
3. **Степина Е.А.** Диагностическая и прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с язвенным колитом / **Е.А. Степина**, О.В. Хлынова, А.В. Туев // Казанский медицинский журнал. - 2016. – Т.97, №2. - С. 12-17.
4. **Степина Е.А.** Маркеры дисфункции эндотелия: диагностическая и прогностическая значимость при болезни Крона // **Е.А. Степина**, О.В. Хлынова, А.В. Туев, И.А. Булатова // Врач. – 2016. - № 6. – С. 79-82.
5. Копосова К.А. Регистр больных, как способ объективизации проблемы болезни Крона в Пермском крае / К.А. Копосова, **Е.А. Степина**, О.В. Хлынова // Международный научно-исследовательский журнал. - 2015 - Т. 33, №2, Часть 4. - С. 39-41.

Работы, опубликованные в других изданиях

6. Хлынова О.В. Показатели дисфункции эндотелия как критерии стратификации тяжести болезни Крона / О.В. Хлынова, **Е.А. Степина**, А.В. Туев, Л.М. Василец, И.А. Булатова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2016. - № 1-2. – С. 28-30.
7. **Алексеева Е.А.** «Пермский вариант» воспалительных заболеваний кишечника / Е.А. Алексеева, К.А. Копосова, О.В. Хлынова // Дневник Казанской медицинской школы. Казань, 2013. - №1. - С. 82.
8. **Алексеева Е.А.** Особенности течения воспалительных заболеваний кишечника у пациентов, проживающих в Пермском крае / Е.А. Алексеева, К.А. Копосова // Научная сессия Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А. Вагнера. Пермь, 2013. - С. 3-4.
9. **Алексеева Е.А.** Гендерные особенности воспалительных заболеваний кишечника / Е.А. Алексеева, К.А. Копосова, О.В. Хлынова // Дневник Казанской медицинской школы. Казань, 2014. Выпуск №II (V). - С.89.
10. Копосова К.А. Воспалительные заболевания кишечника - первые данные по Пермскому краю / К.А. Копосова, **Е.А. Степина**, О.В. Хлынова, Л.М. Василец // «Онкология XXI век: Материалы XVIII Международной научной конференции по онкологии. Пермь, изд-во «Книжный формат», 2014. - С.126-128.
11. Степина Е.А. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / **Е.А. Степина**, О.В. Хлынова, А.В. Туев // Материалы научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвященной 185-летию со дня рождения великого Российского терапевта Н.А. Виноградова. Казань, 2016. – С. 29-30.
12. **Stepina E.A.** Gender peculiarities of the inflammatory bowel disease // Book of abstracts of the scientific conference in foreign languages with an international participation for the scientific-teaching staff of the University, April 6, 2015, Perm. - P. 22.

Патенты на изобретение

1. Приоритетная справка на изобретение: Способ диагностики тяжести атаки у пациентов с язвенным колитом / **Е.А. Степина**, О.В. Хлынова, В.С. Шелудько, А.В. Туев, Л.М. Василец // Регистрационный № 2015145919, 26.10.15.
2. Приоритетная справка на изобретение: Способ диагностики тяжести атаки у пациентов с болезнью Крона/ **Е.А. Степина**, О.В. Хлынова, В.С. Шелудько, А.В. Туев, Л.М. Василец // Регистрационный № 2015145965, 26.10.15.

Список наиболее часто встречающихся в работе сокращений:

- БК – болезнь Крона
- БхАК – биохимический анализ крови
- ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
- ВЭФ – васкуло-эндотелиальный фактор
- ДЭЦ – десквамированные эндотелиоциты
- МАУ – микроальбуминурия
- ОАК – общеклинический анализ крови
- СО – слизистая оболочка
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа
- ЭД – эндотелиальная дисфункция
- ЯК – язвенный колит