

МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Стёпина Е. А., Копосова К. А., Хлынова О. В., Туев А. В., Василец Л. М.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России)

SYSTEMIC INFLAMMATION MARKERS AND MICROALBUMINURIA IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Stepina E. A., Kopusova K. A., Khlynova O. V., Tuev A. V., Vasilets L. V.

Perm state medical University named after academician E.A. Wagner of Ministry of healthcare of the Russian Federation

Стёпина Е. А. — аспирант кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России

Копосова К. А. — аспирант кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России

Хлынова О. В. — профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, д.м.н.

Туев А. В. — профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, д.м.н.

Василец Л. М. — профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, д.м.н.

Хлынова Ольга Витальевна
Khlynova Olga V.
olgakhlynova@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить особенности функции эндотелия у пациентов с ВЗК.

Материал и методы. Обследован 61 пациент с ЯК и БК в фазе обострения или с впервые выявленными формами заболевания. Группу с БК составили 16 человек (8 женщин и 8 мужчин) их средний возраст $35,63 \pm 5,51$ лет. В группу с ЯК вошли 45 пациентов (18 женщин и 27 мужчин), их средний возраст $36,76 \pm 3,17$. Для оценки эндотелиальной дисфункции исследовали уровень МАУ по тест полоскам Micral-Test. В качестве маркеров системного воспаления определяли концентрацию в сыворотке СОЭ, СРБ, ФНО- α , альфа-1 и альфа-2-глобулинов, фибриногена.

Результаты: У пациентов с БК выявлено достоверное повышение величины МАУ при тяжелых формах заболевания $32 \pm 10,95$ мг/л ($p < 0,05$). Кроме того, МАУ была значительно выше у лиц имеющих внекишечные проявления и осложнения БК ($28,01 \pm 17,89$ мг/л и $20,00 \pm 14,14$ мг/л соответственно). Получена достоверная взаимосвязь уровня МАУ со степенью тяжести БК ($r = 0,797$, $p = 0,0002$) и наличием внекишечных симптомов ($r = 0,625$, $p = 0,0096$). Оценка маркеров системного воспаления показала достоверное увеличение уровня СОЭ, СРБ при тяжелых формах ВЗК. Выявлена положительная связь МАУ с концентрацией СОЭ ($r = 0,802$, $p = 0,0021$), СРБ ($r = 0,773$, $p = 0,0004$), альфа-2 глобулином ($r = 0,534$, $p = 0,0298$) и фибриногеном ($r = 0,647$, $p = 0,0067$) при БК.

Выводы. У больных с ВЗК обнаружена эндотелиальная дисфункция, которая выражается в повышении уровня МАУ. Величина МАУ может выступать в качестве критерия степени тяжести течения БК, а также служить признаком неблагоприятного течения заболевания.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, дисфункция эндотелия, микроальбуминурия

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 127 (3): 15–19

Summary

Purpose. The aim of the investigation was to study the characteristics of endothelial function in patients with IBD.

Materials and methods. 61 patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) in the acute phase or with newly diagnosed forms of the disease were examined. CD group included 16 people (8 women and 8 men) mean age 35.63 ± 5.51 years. UC group included 45 patients (18 women and 27 men), their average age was 36.76 ± 3.17 years. To assess the endothelial dysfunction the level of microalbuminuria (MAU) was examined with Micral-Test strips. Serum concentration levels of CRP, TNF — α , alpha 1 and alpha 2-globulins, fibrinogen as well as ESR were evaluated as the markers of systemic inflammation.

Results: In CD patients a significant increase of MAU in severe forms of the disease 32 ± 10.95 mg/l ($p < 0.05$). was revealed. Furthermore, MAU was significantly higher in individuals with extraintestinal manifestations and complications of CD (28.01 ± 17.89 mg/l and 20.00 ± 14.14 mg/l, respectively). A significant relationship of the MAU levels and severity of CD ($r = 0.797$, $p = 0.0002$) as well as the presence of extraintestinal symptoms ($r = 0.625$, $p = 0.0096$) were identified. The evaluation of the systemic inflammation markers showed a significant increase of CRP levels and ESR in severe forms of IBD. A positive correlation of CD with the ESR ($r = 0.802$, $p = 0.0021$), CRP ($r = 0.773$, $p = 0.0004$), alpha-2 globulin ($r = 0.534$, $p = 0.0298$) and fibrinogen ($r = 0.647$, $p = 0.0067$) was identified.

Conclusions: The evidence of endothelial dysfunction in patients with IBD was revealed that was expressed in the MAU levels elevation. The MAU level can be regarded as the criterion of the CD severity as well as the sign of its unfavorable course.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, endothelial dysfunction, microalbuminuria

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 127 (3): 15–19

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), являются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии. Частота вновь выявляемых случаев заболевания в экономически развитых странах составляет 7–8 случаев на 100000 человек [1]. Не является исключением и Пермский край. По нашим данным у большинства пациентов с ВЗК имеются тяжелые распространенные формы. Так, среди больных, внесенных в формируемый регистр по Пермскому краю, тяжелое течение заболевания наблюдается у 26,8% пациентов, тотальное поражение кишечника — у 23,5%, при этом частота внекишечных проявлений заболеваний составляет 15,1%, а осложнений — 24,1% [2].

В связи с получением новых данных о патогенезе ВЗК, за последние десятилетия кардинально изменился взгляд на диагностику и лечение данной патологии [3]. Согласно современным представлениям в основе развития ВЗК лежат изменения иммунной системы слизистой оболочки кишечника, особая роль при этом отводится сосудистому эндотелию [4].

В настоящее время уже достаточно изучена роль эндотелия при различных заболеваниях. Так доказано, что эндотелиальная дисфункция является независимым фактором риска развития ряда сердечно-сосудистых болезней (атеросклероз, артериальная гипертензия), осложнений сахарного диабета и бронхо-легочной патологии [5, 6]. Кроме того, обозначена роль эндотелия и при различных

гастроэнтерологических заболеваниях, таких как панкреатит, гепатит, язвенная болезнь [7, 8]. Однако, несмотря на значимые открытия в этой области, до сих пор нет единого мнения о роли сосудистого эндотелия в развитии и прогрессировании ВЗК.

Рядом ученых были проведены клинические исследования, подтверждающие, что у пациентов с ЯК и БК имеются нарушения в регуляции функции эндотелия, что оказывает непосредственное влияние на развитие патогенетических этапов ВЗК и даже увеличивает риск сердечно-сосудистых событий среди таких больных [9, 10]. Известно, что системная эндотелиальная дисфункция находит свое отражение и в повреждении стенки клубочкового аппарата почек, что в свою очередь приводит к повышенной экскреции альбумина с мочой. Поэтому именно микроальбуминурия (МАУ) на сегодняшний день является общепризнанным доказанным ранним признаком дисфункции эндотелия [11], что также может быть использовано при обследовании больных с ВЗК с целью оценки у них состояния сосудистого эндотелия.

Таким образом, изучение роли и места эндотелиальной дисфункции в развитии и становлении ВЗК является предметом интереса и дискуссий. Более того, оценка эндотелиальных маркеров может стать перспективным направлением в стратификации риска прогрессирования и развития осложнений при ЯК и БК.

Цель исследования: изучение особенности функции эндотелия у пациентов с ВЗК.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», в период с 2014 г. по 2015 г. Это простое открытое исследование, в котором приняли участие 61 пациент с ЯК и БК в фазе обострения или с впервые выявленными формами заболевания.

Критериями включения в исследование были следующие: возраст от 18 до 60 лет, пациенты с впервые установленным диагнозом ЯК и БК, пациенты с ранее верифицированным диагнозом ЯК и БК, находящиеся в период обострения заболевания.

Критериями исключения из исследования явились: гипертоническая болезнь, распространенный атеросклероз, инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, патология свертывающей системы крови (болезнь Виллебранда, гемофилия, синдроме Бернара-Сулье), тяжелая сопутствующая соматическая патология (печеночная недостаточность, онкологические заболевания, застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, нарушение ритма и проводимости, тяжелая пневмония, сепсис), лечение антиагрегантами, беременность, ВЗК в стадии ремиссии.

Всем пациентам проводилось клиническое обследование, включающее опрос и осмотр с подробной детализацией жалоб. Выполнялось исследование биохимического анализа крови (определение

уровня С-реактивного белка (СРБ), коагулограммы (фибриноген), определение белковых фракций крови (альфа-1 и альфа2-глобулинов). Для уточнения характера поражения слизистой оболочки кишечника всем пациентам выполнялось эндоскопическое исследование, включающее фиброколоноскопию и ректороманоскопию с биопсией. Для оценки протяженности поражения, а также при подозрении на наличие стриктур, свищей проводились рентгенологические методы исследования, а именно ирригография и R-скопия ЖКТ с барием. Диагноз ВЗК был верифицирован согласно рекомендациям Российской группы по изучению ВЗК [12, 13].

Для изучения функции эндотелия был использован один из общепризнанных и доступных в клинической практике метод определения уровня МАУ по тест-полоскам Micral-Test (Roche Diagnostics, Германия), результат считался положительным, если в двух из трех анализах мочи окрашивание тест-полоски соответствовало 20 мг/л и более. Исследование уровня фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) с использованием набора реагентов «Human TNF-alpha Platinum ELISA» (Австрия).

Обработка статистических данных осуществлялась на персональном компьютере Intel Pentium с установленной операционной системой Windows XP, с применением программных пакетов «Microsoft

Excel 2007» и «Statistica 6». При нормальном распределении, описание количественных данных представлялось в виде среднего арифметического (M) и среднего квадратичного отклонения (σ), а для проверки значимости различий при данных условиях применялся критерий Стьюдента.

Результаты исследования

Для достижения поставленной цели все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы. Первую группу составили 16 человек с верифицированным диагнозом болезнь Крона, среди которых было 8 (50%) женщин и 8 (50%) мужчин, их средний возраст составил $35,63 \pm 5,51$ лет. По тяжести атаки у пациентов с БК выявлено следующее распределение: легкая атака отмечена у 6 человек (38,9%), средняя — у 5 чел. (33,3%), тяжелая — у 5 чел. (33,3%). В соответствии с локализацией патологического процесса: энтерит — у 6 человек (38,9%), колит — у 6 чел. (38,9%), энтероколит — у 4 чел. (27,8%).

Во вторую группу вошли 45 пациентов с диагнозом язвенный колит. Из них 18 (40%) женщин и 27 (60%) мужчин, средний возраст $36,76 \pm 3,17$ лет. 14 человек (31,1%) имели легкую атаку заболевания, 24 (53,3%) — среднюю и 7 (15,6%) — тяжелую. Среди больных дистальная локализация ЯК (проктит) диагностирована у 12 человек (26,7%), левостороннее поражение, включая проктосигмоидит у 16 (35,6%) и тотальное — у 17 (37,8%).

Средний уровень МАУ в группе пациентов с БК составил $15,94 \pm 13,81$ мг/л, с ЯК — $14,83 \pm 11,69$ мг/л ($p=0,7703$). При дифференциальном анализе изучаемого показателя в зависимости от тяжести атаки при БК оказалось, что его значения превышают нормальные при тяжелых формах и составляют $32 \pm 10,95$ мг/л, что достоверно отличается от МАУ при легкой ($5,83 \pm 8,01$ мг/л, $p=0,0054$) и средней тяжести атаки ($12 \pm 3,92$ мг/л, $p=0,0013$). Полученные данные были подтверждены корреляционным анализом, при котором выявлена сильная прямая связь уровня МАУ со степенью тяжести БК $r=0,797$, $p=0,0002$. В группе пациентов ЯК достоверного повышения уровня МАУ в зависимости от степени тяжести выявлено не было.

При сравнительной оценке уровня МАУ в зависимости от локализации патологического процесса повышенные значения отмечены при распространенных формах БК (энтероколите) $25,00 \pm 10,00$ мг/л, тогда как при изолированной поражении тонкой кишки составил $14,17 \pm 14,29$ мг/л, а при колите — $11,67 \pm 14,72$. Однако, достоверности различий получено не было ($p>0,05$). Сравнительный анализ показателей МАУ при тотальных и изолированных формах ЯК также не показал статистически значимых отличий.

Несомненный интерес представляет результат сравнительного анализа показателей МАУ у пациентов с внекишечными симптомами заболеваний. Такové у пациентов с БК были отмечены в 31,3% случаев (5 человек), а наиболее частыми были: афтозный стоматит 22,2% (3 чел.), псориаз 16,7% (2 чел.), остеопороз 11,1% (1 чел.) и нефролитиаз 11,1%

Корреляционный анализ проводился при помощи коэффициента ранговой корреляции r_s Спирмена (Spearman). При анализе малой выборки (менее 30 наблюдений) применяли поправку Ван дер Вардена. Нулевая гипотеза отвергалась при значении $p < 0,05$ [14].

(1 чел.). Средний уровень МАУ у данных больных составил $28,01 \pm 17,89$ мг/л, тогда как у пациентов не имеющих внекишечные проявления данный показатель имел более низкие значения $10,45 \pm 7,23$ мг/л ($p=0,0124$). Данные различия подтверждены выявленной умеренной корреляционной связью между МАУ и наличием внекишечных симптомов $r=0,608$, $p=0,0124$, особенно с диагностированным афтозным стоматитом ($r=0,625$, $p=0,0096$).

В группе пациентов с ЯК системные проявления заболевания были выявлены у 11 человек (24,4%). Так у 4-х чел. (8,9%) был псориаз, у 3-х (6,7%) — узловатая эритема, 3 чел. (6,7%) имели артралгии, 2 (4,4%), — конъюнктивит, 1 (2,2%) — остеопороз, 1 (2,2%) — нефролитиаз, 1 (2,2%) афтозный стоматит и 1 (2,2%) — первичный склерозирующий холангит. При этом средний уровень МАУ не превышал референтных значений и составил $13,64 \pm 12,06$ мг/л. Проведенный корреляционный анализ не выявил значимой взаимосвязи МАУ с системными проявлениями при ЯК.

Осложненное течение ВЗК было диагностировано у 11 участников исследования (66,7%) с установленным диагнозом БК и у 7 с ЯК (15,6%). Средний уровень МАУ при осложненном течении БК имел пограничное значение и составил $20,00 \pm 14,14$ мг/л, а при ЯК его значения были несколько ниже — $13,57 \pm 7,48$ мг/л. Однако, статистически достоверных различий не было получено ($p>0,05$). Данные представлены в таблице 1.

Второй этап нашего исследования включал оценку уровня сывороточных маркеров системного воспаления, а именно СОЭ, СРБ, ФНО, фибриногена, альфа-1 и альфа-2 глобулинов в зависимости от степени тяжести первых атак или рецидива (табл. 2, 3).

Так в группе пациентов с БК было отмечено достоверное большее значение средних величин СОЭ при тяжелых формах заболевания ($39,6 \pm 3,33$ мм/час против $13,17 \pm 4,40$ мм/час, $p=0,00001$ при легкой и $22,40 \pm 9,79$ мм/час, $p=0,0141$ при средней тяжести атаки). Также характеризовались средние значения уровня СРБ. При тяжелых атаках это было $38,51 \pm 26,96$ мг/л, тогда как при легких и средних формах его величины были равны $0,66 \pm 0,79$ мг/л, $p=0,0349$ и $5,04 \pm 3,52$ мг/л, $p=0,0494$ соответственно. Достоверного отличия уровня ФНО, фибриногена, альфа-1 и альфа-2 глобулинов при БК в зависимости от степени тяжести выявлено не было.

В группе пациентов с ЯК прослеживается похожая тенденция. При оценке уровня СОЭ при тяжелом течении ЯК мы наблюдали достоверно большую величину ($24,07 \pm 16,46$ мм/час в сравнении с легкими формами заболевания $11,57 \pm 9,53$ мм/час, $p=0,0039$). Исследование уровня СРБ показало

Таблица 1

Корреляционный анализ уровня МАУ с внекишечными проявлениями и осложнениями у пациентов с БК и ЯК

Примечание:

р — критерий и коэффициент корреляции Спирмена. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты (р<0,05)

Критерий	БК n (%)	МАУ мг/л		ЯК n (%)	МАУ мг/л	
		r	p		r	p
Внекишечные проявления	5 (33,3%)	0,608	0,0124	12 (26,7%)	-0,062	0,6871
Конъюнктивит	—	—	—	2 (4,4%)	0,002	0,9890
Остеопороз	1 (11,1%)	0,465	0,0698	1 (2,2%)	-0,064	0,6775
Нефролитиаз	1 (11,1%)	0,465	0,0698	—	—	—
ПСХ	—	—	—	1 (2,2%)	-0,064	0,6775
Артралгии	—	—	—	3 (6,7%)	-0,192	0,2108
Афтозный стоматит	3 (22,2%)	0,625	0,0096	1 (2,2%)	0,067	0,6634
Узловая эритема	—	—	—	3 (6,7%)	0,285	0,0604
Псориаз	2 (16,7%)	-0,168	0,5344	4 (8,9%)	-0,065	0,6736
Осложнения	11 (66,7%)	0,451	0,0798	7 (15,6%)	-0,049	0,7497
Стриктуры	4 (27,8%)	0,067	0,8039	2 (4,4%)	0,097	0,5329
Перфорация	—	—	—	1 (2,2%)	-0,196	0,2012
Кишечное кровотечение	1 (11,1%)	-0,115	0,6724	5 (11,1%)	0,004	0,9819
Свищи	4 (27,8%)	0,499	0,0490	—	—	—
Парапроктит	2 (16,7%)	0,397	0,1274	—	—	—
Кишечная непроходимость	3 (22,2%)	0,266	0,3199	—	—	—

Таблица 2

Анализ показателей системного воспаления у пациентов с БК (M±s)

Примечание:

р — t-критерий. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты (р<0,05)

Показатель	Группы сравнения (тяжесть атаки)			p
	Легкое (n=6)	Среднее (n=5)	Тяжелое (n=5)	
СОЭ (мм/час)	13,17±4,40	22,40±9,79	39,60±3,36	p₁₋₂=0,0664 p₂₋₃=0,0141 p₁₋₃=0,0000
СРБ (мг/л)	0,66±0,79	5,04±3,52	38,51±26,96	p₁₋₂=0,0483 p₂₋₃=0,0494 p₁₋₃=0,0349
ФНО (пг/л)	0,26±0,19	0,32±0,33	1,64±1,25	p₁₋₂=0,7381 p₂₋₃=0,0768 p₁₋₃=0,0687
α1-глобулин (%)	5,25±4,45	3,97±1,27	5,69±1,56	p₁₋₂=0,6470 p₂₋₃=0,1801 p₁₋₃=0,8556
α2-глобулин (%)	12,40±2,26	11,37±4,05	15,31±2,57	p₁₋₂=0,7711 p₂₋₃=0,1722 p₁₋₃=0,2492
Фибриноген (г/л)	4,48±1,20	4,42±1,78	6,13±0,36	p₁₋₂=0,9285 p₂₋₃=0,2203 p₁₋₃=0,2919

Таблица 3

Анализ показателей системного воспаления у пациентов с ЯК (M±s)

Примечание:

р — t-критерий. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты (р<0,05)

Показатель	Группы сравнения (тяжесть атаки)			p
	Легкое (n=14)	Среднее (n=24)	Тяжелое (n=7)	
СОЭ (мм/час)	11,57±9,53	22,83±15,01	24,07±16,46	p₁₋₂=0,0077 p₂₋₃=0,7807 p₁₋₃=0,0039
СРБ (мг/л)	2,70±3,52	8,07±7,59	11,02±10,43	p₁₋₂=0,0055 p₂₋₃=0,2592 p₁₋₃=0,0006
ФНО (пг/л)	0,46±0,52	0,99±1,55	1,40±2,59	p₁₋₂=0,1320 p₂₋₃=0,4985 p₁₋₃=0,0834
α1-глобулин (%)	3,82±0,97	4,40±1,53	4,22±1,49	p₁₋₂=0,3426 p₂₋₃=0,7364 p₁₋₃=0,5037
α2-глобулин (%)	10,32±4,57	9,79±2,22	10,35±2,23	p₁₋₂=0,7650 p₂₋₃=0,8905 p₁₋₃=0,8924
Фибриноген (г/л)	4,12±1,41	4,12±1,45	4,35±1,40	p₁₋₂=1,000 p₂₋₃=0,7288 p₁₋₃=0,8069

наличие статистически значимой разницы средних величин данного маркера при легких и средних формах заболевания ($2,70 \pm 3,52$ мг/л против $8,07 \pm 7,59$ мг/л соответственно, $p=0,0055$), а также между легкими и тяжелыми формами ($2,70 \pm 3,52$ мг/л против $11,02 \pm 10,43$ мг/л соответственно, $p=0,0006$). Ожидаемого достоверного увеличения концентрации в сыворотке ФНО, альфа-1 и альфа-2 глобулинов в группе с ЯК по мере повышения тяжести атаки получено не было.

Следует отметить, что группа пациентов с ЯК имела достоверно более низкий уровень альфа-2-глобулина, чем группа с БК ($10,16 \pm 1,10\%$ против $13,35 \pm 2,15$, $p=0,0098$).

Проведенный нами корреляционный анализ в группе с БК, установил наличие прямой достоверной сильной связи МАУ с уровнем СОЭ ($r=0,802$, $p=0,0021$) и с уровнем СРБ ($r=0,773$, $p=0,0004$). Кроме этого была выявлена прямая достоверная связь средней силы между уровнем МАУ и альфа-2 глобулином ($r=0,534$, $p=0,0298$) и концентрацией фибриногена крови ($r=0,647$, $p=0,0067$). В группе пациентов с ЯК была установлена слабая положительная корреляционная связь величины МАУ с уровнем фибриногена ($r=0,301$, $p=0,0472$), а корреляции значения МАУ с остальными показателями системного воспаления не достигли уровня статистической достоверности.

Обсуждение полученных результатов

У $\frac{1}{3}$ пациентов, включенных в исследование, были диагностированы тяжелые распространенные формы заболеваний. Большая частота осложнений и внекишечных системных проявлений 11 (66,7%) и 5 (33,3%) выявлена у пациентов с БК, что обусловлено особенностями патологического процесса, а именно трансмуральным поражением стенки кишки.

Отмечены достоверно большие значения показателя МАУ у лиц с тяжелыми и распространенными формами БК. Данный факт подтвержден выявленной положительной корреляцией между уровнем МАУ и степенью тяжести атаки при БК,

что может свидетельствовать о влиянии дисфункции эндотелия на развитие и прогрессирование БК. Кроме того, в данной группе обнаружена достоверная сильная положительная взаимосвязь МАУ и показателями системного воспаления — СОЭ, СРБ, фибриногеном, альфа-2-глобулином, тогда как при ЯК достоверных корреляций отмечено не было.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что величина МАУ может выступать в качестве критерия степени тяжести течения БК, а также служить признаком неблагоприятного течения заболевания.

Литература

1. Travis S., Gert Van Assche, Axel Dignass et al. On the second ECCO Consensus on Crohn's disease // Journal of Crohn's and Colitis. — 2010. — Vol.4. — P. 1–6.
2. Алексеева Е. А., Копосова К. А., Хлынова О. В. «Пермский вариант» воспалительных заболеваний кишечника // Дневник Казанской медицинской школы. — 2013. — № 1. — С. 82.
3. Ткачев А. В., Мкртчян Л. С., Никитина К. Е., Волынская Е. И. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем // Практическая медицина. — 2012. № 3 (58). С. 17–22.
4. Cromer W. E., Mathis J. M., Granger D. N., et al. Role of endothelium in inflammatory bowel diseases // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17(5). — P. 578–593.
5. Polovina M. M., Potpara T. S. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders // Postgraduate medicine. — 2014; 126 (2); 38–53.
6. Садыкова Д. И., Сергеева Е. В., Афлятумова Г. Н. Значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии у детей и подростков // Практическая медицина. 2014. № 9 (85). С. 24–27.
7. Загородских Е. Б., Черкасов В. А., Щёктова А. П. Маркеры эндотелиальной дисфункции и их прогностическое значение при остром панкреатите, тяжелое течение // Фундаментальные исследования. 2013. № 9–3. С. 355–361.
8. Stehouwer C. D., Fischer H. R., Van K. A. et al. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM // Diabetes. — 1995. — Vol. 44(5). — P. 561–564.
9. Siddharth S., Harkirat S., Edward Loftus V., Darrell P. S. Risk of Cerebrovascular Accidents and Ischemic Heart Disease in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2014. Vol. 12(3). P. 382–393.
10. Roifman I, Sun YC, Fedwick JP et al. Evidence of endothelial dysfunction in patients with inflammatory bowel disease. — Clin. Gastroenterol. Hepatol. — February 1, 2009; 7 (2); P. 175–182.
11. Абдулганиева Д. И., Хусаинова Д. К. Связь клинических проявлений язвенной болезни с функцией эндотелия. Практическая медицина. 2011. № 6 (54). С. 130–132.
12. 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.
13. 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. — 2014. — С. 25.
14. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2003.