

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Савватеева Ольга Александровна

**Обоснование и эффективность включения холекальциферола и
полиненасыщенных жирных кислот при
воспалительных заболеваниях кишечника у детей**

14.01.08 - Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН,
Горелов Александр Васильевич

Москва 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ВИТАМИН D И ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ ПРИ ВЗК У ДЕТЕЙ: ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ, РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ, ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Эпидемиология и факторы риска ВЗК у детей	12
1.2. Современные представления о патогенезе ВЗК.....	19
1.3. Современные представления о роли витамина D и полиненасыщенных жирных кислот в патогенезе и место в лечении ВЗК.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Объект и дизайн исследования	38
2.2. Методы исследования	40
2.3. Методы статистической обработки данных	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	49
3.1. Витамин D-статус и омега-3 индекс у детей с ВЗК. Клинико-лабораторные и инструментальные особенности ВЗК у детей в зависимости от уровня холекальциферола в крови	49
3.2. Клинико-лабораторная эффективность включения в комплексную терапию ВЗК у детей холекальциферола и полиненасыщенных жирных кислот.....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96
ВЫВОДЫ	103
Практические рекомендации	105
Перспективы разработки темы	106
Список сокращений и условных обозначений.....	107
Список литературы	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются хроническими, рецидивирующими, воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые оказывают значительное влияние на общее состояние здоровья и качество жизни во всех возрастных группах, но, прежде всего, детского населения в связи с тем, что поражение пищеварительной системы ведет к дефициту необходимых нутриентов растущего организма [8, 14, 27].

Заболеваемость ЯК у детей в разных странах мира колеблется от 0,5 до 4,3 случаев, БК от 0,2 до 8,5 на 100 000 детского населения, темпы роста заболеваемости ВЗК наиболее высоки именно в детской возрастной группе, эта закономерность сохраняется в течение последних 30-40 лет [34, 49, 140].

Клиническое течение ВЗК может варьировать от легкого, которое хорошо поддается медикаментозной терапии, до тяжелых, торпидных с к самым современным методам лечения, требующих оперативных вмешательств на ЖКТ [32].

Согласно современным представлениям, в развитии ВЗК играют роль иммунологические механизмы при участии генетических и экологических факторов, нарушений кишечной микрофлоры. Это побуждает ученых во всем мире к исследованию возможных механизмов развития ВЗК, как к ключу к более эффективной профилактике и лечению патологии [6, 7].

В этом отношении значительный интерес вызывают витамин D и длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), исследованиями последних 20 лет доказана их важная роль в иммунной регуляции [208]. Активная форма витамина D-1 α ,25-дигидроксиголекальциферол, индуцирует секрецию антимикробного пептида, снижает активность дендритных клеток а так же способствует развитию и активности Th2-хелперов и

T-супрессоров, помимо этого, витамин D способствует поддержанию соотношения противовоспалительных и провоспалительных цитокинов [157].

В настоящее время установлено, что клетки иммунной системы экспрессируют рецепторы к витамину D (VDRs) и продуцируют ферменты, которые необходимы для превращения витамина D₃ и 25(OH)D₃ в 1,25(OH)₂D₃, а, как известно, локально продуцируемый 1,25(OH)₂D₃ может оказывать специфическое аутокринное и паракринное действие. Этот метаболит может модулировать адаптивные иммунные реакции, изменяя активность T- и B-клеток, а также врожденные иммунные реакции, регулируя макрофаги и дендритные клетки [202].

Исследования показали, что дефицит витамина D и недостаточность его сигнальных путей являются факторами, способствующими патогенезу ВЗК через изменения в гомеостазе аутофагии, включая стимуляцию выработки TNF-α [13, 205].

Проведенные клинические наблюдения демонстрируют, что уровень витамина D отрицательно коррелирует с активностью болезни, которая оценивается по индексу Харви Брэдшоу или индексу активности CDAI [89, 206, 116]. У пациентов с легкой формой заболевания уровень витамина D был сходен с контролем, однако у пациентов с умеренной и тяжелой формой БК уровень витамина D был значительно ниже нормы [117].

Это тем более важно, что по данным исследований в различных регионах России распространенность субоптимального содержания уровня холекальциферола в крови у детей колеблется от 43 до 98% в зависимости от региона и сезона года [3, 18, 27, 22].

Длинноцепочечные ПНЖК участвуют в регуляции воспалительных реакций через выработку производных арахидоновой кислоты эйкозаноидов, простагландина E₂ и лейкотриена B₄. Существуют две основные группы ПНЖК: омега-6 (ω-6), к которой относятся линолевая и арахидоновая кислоты и омега-3 (ω-3) к которой относятся альфа-линоленовая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты [146].

Избыточная продукция провоспалительных соединений стимулируется в условиях преобладания омега-6 над омега-3 в рационе питания, напротив, омега-3 ПНЖК считаются противовоспалительными, поскольку они служат субстратами для синтеза фосфолипазы A2 в клеточных мембранах, что вызывает снижение уровня производных арахидоновой кислоты, а так же резольвинов и протектинов, способствующих разрешению воспаления за счет уменьшения инфильтрации нейтрофилов [160].

Дисбаланс ПНЖК может быть скорректирован добавлением омега-3 жирных кислот в рацион питания в виде биологически активных добавок или диетической коррекцией [99, 124, 184]. Одно из исследований показало, что уровни и активность различных ферментов, участвующих в метаболическом пути ПНЖК, который приводит к продукции лейкотриена B4, были связаны с воспалением при ВЗК [118].

На данный момент остаются неуточненными особенности протекания ВЗК в условиях дефицита витамина D недостаточности ПНЖК. Не проводилась оценка клинической динамики и динамики уровня витамина D в сыворотке крови в процессе лечения ВЗК при включении в стандартную терапию комплекса холекальциферола и ПНЖК. Нет отечественных рекомендаций, включающих алгоритм ведения данной клинической группы.

В связи с этим работа, направленная на совершенствование диагностических и лечебных подходов к ведению детей, больных ВЗК с учетом обеспеченности витамином D, представляется актуальной и востребованной [26].

Степень разработки темы исследования

Различные аспекты ВЗК активно изучаются российскими и зарубежными учеными, в связи с их высокой распространенностью, большой экономической значимостью, угрозой инвалидизации больных и летальности. В настоящее время не подлежит сомнению аутоиммунная природа ВЗК, что показано в работах ведущих отечественных и зарубежных ученых академика В.Т.Ивашкина, профессоров Г.И.Воробьева, Е.А.Корниенко, И.Л.Халифа, Д.Дж.Штайн, Р.Шейкер, С.Abraham, С.N.Bernstein, M.Fried и других.

Однако, стало очевидно, что концентрация на одних только иммуновоспалительных механизмах ВЗК не решит проблемы профилактики и повышения эффективности терапии данной патологии. В связи с этим в разных странах и различными группами авторов изучаются самые разные этиопатогенетические факторы ВЗК – нарушение микробиома кишечника (A.N.Ananthakrishnan, D.Gevers, H.Tezuka), эпителиального барьера (J.M.Larsson, S.Y.Salim), неблагоприятные экологические условия, урбанистический образ жизни и современная диета (I.Nicholson, Y.Yang), генетическая предрасположенность (M.C.Choy, H.H.Uhlig, O.Zuk), а собственно в патогенезе заболеваний показана роль нарушений свертывающей системы крови, эндокринной патологии, психологических факторов (А.В.Горелов, А.А.Каншина, L.M.Mackner, P.Quach).

В настоящее время пристальный интерес исследователей привлекает витамин D, что связано с открытием его внекостных, в частности иммуотропных эффектов (O.H.Nielsen, И.Н.Захарова, V.P.Mouli, K.Yin, M.Garg). Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что витамин D играет важную роль в иммунной регуляции как приобретенного, так и врожденного иммунитета, что привело к признанию роли витамина D в патогенезе аутоиммунной патологии (S.Meeker, M.Raman, В.В.Поворознюк).

Изучение взаимосвязи ВЗК и дефицита витамина D тем более актуально, что современными исследованиями установлена значительная распространенность недостаточности холекальциферола в детской популяции, в том числе Российской, что наглядно показано в работах ведущих отечественных ученых-педиатров академиков РАН А.А.Баранова, Л.С.Намазовой-Барановой, профессоров И.Н.Захаровой, С.В.Мальцева и других.

Таким образом, исследованиями многих ученых созданы предпосылки для признания проблемы дефицита витамина D и ПНЖК при ВЗК, ее решения, а так же необходимости коррекции недостаточности. В связи с этим в настоящей работе предпринят системный анализ имеющихся в мировой литературе данных, спланированы и осуществлены клинические, биохимические и иммунологические

исследования, призванные открыть новые перспективы профилактики и лечения ВЗК у детей.

Цель исследования

Обоснование и оценка эффективности применения холекальциферола и ПНЖК в комплексной терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей на основании выявления особенностей их течения в зависимости от обеспеченности витамином D.

Задачи исследования

1. Оценить обеспеченность витамином D по уровню 25(OH)D и спектр ПНЖК по омега-3 индексу сыворотки крови детей с ВЗК по сравнению с условно-здоровыми детьми.

2. Изучить клинико-лабораторные особенности течения ВЗК у детей в зависимости от обеспеченности витамином D и ω -3 индекса.

3. Оценить динамику уровня 25(OH)D и ω -3 индекса в сыворотке крови в ходе комплексной терапии ВЗК с включением препаратов витамина D и ПНЖК через 1 и 6 месяцев.

4. Оценить клинико-лабораторную эффективность включения холекальциферола и ПНЖК в комплексную терапию ВЗК у детей.

Научная новизна

Научная новизна исследования определяется рядом положений. Определена частота и структура недостаточности и дефицита холекальциферола у детей с ВЗК, при этом установлено, что у 90% из них обеспеченность витамином D не является оптимальной. Показано изменение спектра ПНЖК у детей с ВЗК, выражающееся в снижении индекса омега-3.

Впервые установлено, что уровень 25(OH)D в крови больных ВЗК детей снижается в течение первого года заболевания, затем остается стабильно низким.

В ходе исследования показано, что у детей со снижением индекса омега-3 и дефицитом холекальциферола повышается активность показателей системного и

местного воспалительного ответа (по содержанию СРБ в крови и кальпротектина).

При сопоставлении тяжести воспалительных изменений слизистой оболочки (СО) толстой кишки по данным колоноскопии у детей с нормальным и субоптимальным обеспечением по холекальциферолу установлено, что при сопоставимой частоте умеренной активности воспаления, у детей с дефицитом холекальциферола в 2 раза чаще отмечается выраженное воспаление с наличием язвенных дефектов и в 3 раза реже минимальная активность воспалительного процесса.

При оценке активности ВЗК по индексам PUCAI и PCDAI наибольший уровень отмечен у детей с дефицитным статусом по холекальциферолу, при этом установлена обратная корреляция средней силы между обеспеченностью витамином D и активностью по шкале PUCAI при ЯК и по шкале PCDAI при БК.

Научную новизну представляет установленный нами факт, что прием препарата витамина D и ПНЖК в течение 1 месяца не приводит к достоверному повышению содержания витамина D в крови, только к 6 месяцу приема лечебно-профилактического комплекса происходит достоверное повышение холекальциферола крови, нормализация индекса омега-3.

Научную гипотезу диссертационного исследования о взаимосвязи между обеспеченностью витамином D и активностью ВЗК подтверждает установленная нами закономерность, что у большинства детей всех подгрупп в ходе комплексного лечения с включением витамина D и ПНЖК параллельно с нормализацией витамин D – статуса отмечалась положительная динамика за счет купирования основной симптоматики и снижения индексов клинической активности ЯК и БК.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные демонстрируют высокую распространенность дефицита витамина D и омега-3 у детей с ВЗК, описывают закономерности формирования этого состояния при поражении кишечника и обосновывают необходимость

включения комплексов, включающих препараты холекальциферола и ПНЖК в базисную терапию данных заболеваний.

То, что после назначения препарата витамина D в рекомендуемых Национальной программой для детей дозах, нормализация его уровня и купирование воспалительного процесса в течение первого месяца приема не происходит, обуславливает необходимость применения более высоких доз препарата.

Для оптимизации терапии ВЗК целесообразно применять комплекс препарата витамина D и ПНЖК в соответствии с разработанными нами практическими рекомендациями.

Положения, выносимые на защиту

1. Оптимальный уровень обеспечения холекальциферолом отмечен только у 8,3% детей ВЗК, что в 3 раза меньше, чем у условно здоровых детей, у трех четвертей детей с ВЗК уровень обеспеченности витамином D является дефицитным, у детей с ВЗК имеет место изменение спектра ПНЖК в сыворотке крови со снижением индекса омега-3.

2. У детей с дефицитным обеспечением по холекальциферолу уровень СРБ в крови и фекального кальпротектина достоверно выше, чем при нормальном уровне или умеренной недостаточности, при оценке по индексам PUCAI и PCDAI наибольшая активность ВЗК отмечалась у детей с дефицитным статусом по холекальциферолу, имеется обратная корреляция средней силы между обеспеченностью витамином D и активностью ВЗК; снижение индекса омега-3 сопровождается повышением уровня СРБ, лейкоцитов крови и кальпротектина.

3. Прием комплекса препарата витамина D и ПНЖК в течение 1 месяца не приводит к достоверному повышению содержания витамина D и омега-3 индекса в крови, только к 6 месяцу приема лечебно-профилактического комплекса отмечается достоверное повышение уровня холекальциферола крови, нормализация индекса омега-3.

4. При включении в комплексную терапию комплекса препарата витамина D и ПНЖК отмечается более выраженное снижение индексов клинической активности ВЗК.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных данных обеспечивается достаточным объемом выборки, а также использованием современных методов статистической обработки. Основные результаты диссертационной работы были представлены на следующих научных конференциях и Конгрессах: XIII, XIV, XV ежегодных научно-практических конференциях «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, 2018, 2019, 2020), материалах XXVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, март 2021), научно-практической конференции, посвящённой памяти Н.Ф. Филатова, В.И. Молчанова, Ю.Ф. Домбровской, Л.А. Исаевой «Храним традиции и развиваем технологии» (Москва, май 2021).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 14.01.08 – Педиатрия, как области клинической медицины, изучающей физиологию и патологию детского возраста, разрабатывающей методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней, в частности воспалительных заболеваний кишечника, а также обеспеченность детей с ВЗК витамином D и влияния дефицита 25(ОН)D на развитие и течение ВЗК.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 3 статьи – в журналах, включенных в международную базу цитирования Scopus.

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу гастроэнтерологического отделения Университетской Детской Клинической Больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, используются в учебном процессе у студентов и клинических ординаторов кафедры детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Личное участие автора

Содержащиеся в работе данные получены при личном участии автора на всех этапах работы: анализ литературы по исследуемой проблеме, составление дизайна. исследования, постановка. цели и задач, выбор методов, подготовка публикаций по результатам исследований. Иммунологические и биохимические исследования полностью выполнены автором. Диссертантом самостоятельно сформулированы основные научные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Текст диссертации иллюстрирован 7 таблицами и 30 рисунками, 2 клиническими примерами. Список литературы включает 212 источников, из них 32 отечественных и 180 иностранных публикаций.

ГЛАВА 1. ВИТАМИН D И ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ ПРИ ВЗК У ДЕТЕЙ: ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ, РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ, ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология и факторы риска ВЗК у детей

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются хроническими, рецидивирующими, воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые оказывают значительное влияние на общее состояние здоровья и качество жизни во всех возрастных группах, но, прежде всего, детского населения в связи с тем, что поражение пищеварительной системы ведет к дефициту необходимых нутриентов растущего организма [8, 14, 27].

Драматическими представляются темпы роста заболеваемости и распространенности ВЗК в последние десятилетия во всех возрастных группах и всех регионах мира с различным социально-экономическим укладом и климато-географическими условиями. Согласно различным доступным литературным данным распространенность ЯК колеблется от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения, БК – от 9 до 199 случаев, а ежегодный прирост заболеваемости составляет для ЯК 5–20 случаев, для БК – 5–15 случаев на 100 тыс. населения [2, 17, 70, 155, 207].

Исследованиями продемонстрировано, что дата рождения с апреля по август связана с более низким риском развития БК в старшем возрасте, вероятно, из-за увеличения внутриутробного или материнского витамина D [15, 80, 168]. Видимо, с этим были связаны и сезонные различия в частоте дебюта и обострений ВЗК [11, 15].

Данных эпидемиологических исследований, касающихся распространенности и заболеваемости ВЗК в России на сегодняшний день недостаточно и они нередко противоречивы. Согласно одному из них, распространенность ВЗК в России составляет 16,6 случая на 100 тыс. населения

для ЯК и 5,6 случая на 100 тыс. населения для БК, с приростом 11,29% для ЯК и 13,7% для БК по сравнению с предыдущими отчетными периодами [23]. Эпидемиологические исследования, проведенные в Московской области, выявили распространенность ВЗК в 20,4 на 100 000 для ЯК и 3,7 на 100 000 населения для БК [2]. В Ставропольском крае распространенность ВЗК у детей - 5,6 на 100 тысяч детского населения, причем за последние 10 лет увеличилась в 2,6 раза [15]. В Ростовской области, а также в Белоруссии также отмечается неуклонный рост впервые установленных диагнозов как ЯК, так и БК [15, 17, 21].

Заболеваемость ВЗК у детей растет на международном уровне [49, 50]. Причем Канада имеет одни из самых высоких показателей ВЗК в детском возрасте в мире. В Канаде более 7000 детей и молодежи в возрасте до 18 лет живут с ВЗК, и ежегодно диагностируется от 600 до 650 новых случаев ВЗК у детей в возрасте до 16 лет. Аналогичный рост был продемонстрирован в Испании и Северной Калифорнии, США [33, 140]. Хотя пиковый возраст начала ВЗК приходится на второе и третье десятилетия жизни, за последние два десятилетия заболеваемость наиболее быстро возросла у детей в возрасте до 5 лет [62].

Примерно у 15% детей ВЗК дебютирует в дошкольном возрасте, а у 1% до 1 года жизни. Наблюдения, проведенные Е.А.Корниенко и соавт. в Санкт-Петербурге в течение 10 лет выявили тенденцию к омоложению этой патологии и увеличению доли больных с очень ранним началом ВЗК [19, 20].

Небольшое число уникальных генетических мутаций было выявлено у детей с диагнозом ВЗК в очень раннем возрасте, но общегеномные ассоциативные исследования не выявили больших различий между началом заболевания у взрослых и детей. Однако фенотип БК, протекающей в возрасте до 10 лет, является преимущественно толстокишечным, с более низким риском развития заболевания подвздошной кишки [109, 137]. У детей с более ранним началом ЯК потребность в терапии второй линии (биологические препараты или колэктомия) была выше, чем у детей с началом заболевания после 10 лет [132]. Эти результаты привели к изменению классификации ВЗК у педиатрических пациентов. Хотя Монреальская классификация ВЗК ранее обозначала всех детей до 17 лет как

«имеющих раннее начало», Парижская модификация Монреальской классификации предполагает, что пациенты с возрастом начала заболевания моложе 10 лет (A1a) классифицируются иначе, чем те, у кого ВЗК диагностированы в возрасте 10 лет или старше (A1b). Считается, что пациенты, у которых диагноз был поставлен в возрасте до 10-летнего возраста, имеют очень раннее начало (VEO-IBD) [152].

Согласно современным представлениям, в развитии ВЗК играют роль иммунологические механизмы при участии генетических и экологических факторов, нарушений кишечной микрофлоры [74, 209]. Это побуждает ученых во всем мире к исследованию возможных механизмов развития ВЗК, как пути к более эффективной профилактике и лечению патологии [6, 7].

В связи с широким использованием полногеномного поиска ассоциаций и однонуклеотидных полиморфизмов была описана взаимосвязь между ВЗК и геном IL23R, кодирующим субъединицу рецептора провоспалительного цитокина IL-23, пептида, участвующего в генерации Th17-хелперов [82]. Причем локусы генов предрасположенности IL12B, IL23R, JAK2, STAT3 были идентифицированы при обеих нозологических формах ВЗК [197]. Варианты гена IL-10 и IL12B, который кодирует субъединицу p40 IL-12 и IL-23, были связаны с ВЗК и другой аутоиммунной патологией [43, 93].

Недавний прогресс в генетике ВЗК содержит несколько ключевых идей в отношении лежащего в основе этого заболевания механизма [212]. Эти новые представления о генетике и наследуемости ВЗК подразумевают, что будущие исследования взаимодействия ген-ген, ген-путь и ген-среда, вероятно, дадут нам больше понимания патогенеза ВЗК, чем поиск новых редких вариантов [151, 209].

Интересно, что от 80% до 90% GWAS-идентифицированных локусов оказывают свое влияние, изменяя способ экспрессии гена. Тем не менее, исследования с использованием GWAS не смогли определить четкие различия в генетических профилях ВЗК у подростков по сравнению с заболеванием у взрослых [143, 196]. Показано, что генетические факторы, наряду с факторами окружающей среды, влияют на профиль и функцию кишечных бактерий, а

отдельные варианты генов могут оказывать специфическое воздействие [114, 176].

Весь микробиом кишечника человека состоит примерно из 1150 видов бактерий, причем каждый отдельный хозяин имеет примерно 160 разных видов [166]. Микробиом в основном формируется в раннем детстве и зависит от ряда факторов, таких как окружающая среда, питание, факторы беременности и родов, а также использование антибактериальных препаратов. В ряде исследований установлено, что у пациентов с ВЗК наблюдается значительно сниженное биологическое разнообразие фекального микробиома по сравнению со здоровыми [115, 173].

Другие исследования показали, что микробиота у больных ВЗК является менее стабильной, по сравнению со здоровыми людьми [15, 44]. В здоровом кишечнике преобладают фирмикуты и бактероиды, которые способствуют выработке эпителиальных метаболитических субстратов. При БК напротив микробиота характеризуется относительным отсутствием этих микроорганизмов с чрезмерной представленностью энтеробактериями. При ЯК наблюдается снижение количества клостридий и увеличение количества кишечной палочки [141].

Одних данных о генетической предрасположенности и нарушений микробиома недостаточно, чтобы предположить развитие в будущем ВЗК у того или иного индивидуума. Нет никаких сомнений в том, что факторы окружающей среды играют важную роль в патогенезе ВЗК, причем, поскольку дети подвергаются меньшему воздействию токсинов окружающей среды в течение своей короткой жизни, ученые полагают, что этот факт позволит выявить как можно больше факторов риска и, следовательно, поспособствовать предотвращению заболевания у детей. Однако говорить о профилактике ВЗК еще рано [45].

Большое количество факторов окружающей среды рассматривается как значимые для развития ВЗК, включая курение, плохую экологию, питание, географию населенных пунктов и социальный стресс.

Обнаружено отрицательное взаимодействие между курением и вариантом NOD2 1007fs. Это означает, что этот вариант защищает курильщиков от развития ВЗК. Тем не менее, вариант 1007fs был менее распространенным среди взрослых людей с БК по сравнению с детьми, в то время как распространенность курения увеличивалась с возрастом [129]. Это подчеркивает потенциальную важность взаимодействия между возрастом и генетикой при оценке роли факторов риска окружающей среды для развития ВЗК.

Согласно оригинальной «гигиенической гипотезе» рост распространенности ВЗК, отмечаемый во всем мире, связывают со снижением контакта с микробными антигенами [15]. Считают, что проживание в более гигиеничной среде повышает риск развития ВЗК у детей [54]. Так во многих международных исследованиях жизнь в городских условиях ассоциировалась с повышенным риском развития ВЗК [185], а проживание в детстве в сельской зоне напротив послужило защитным фактором развития ВЗК [51].

Западная диета также связана с риском развития ВЗК, так как содержит больше животных жиров и углеводов, но меньше фруктов, овощей и омега-3 жирных кислот [42]. Однако вполне возможно, что грудное вскармливание в младенчестве может снизить риск последующего развития ВЗК [46].

Самые высокие показатели ВЗК были зарегистрированы в Канаде и странах Северной Европы. Кроме того, во Франции и Великобритании был отмечен градиент распространенности ВЗК с севера на юг, причем северные широты ассоциировались с более высокими показателями ВЗК.

Как фактор, способствующий развитию ВЗК, рассматривается дефицит витамина D, имеющий глобальный характер. В средней полосе России, например, даже в летний период у 39% детей и подростков имелась недостаточность витамина D, а у 3% уровень обеспеченности соответствовал тяжелому дефициту [27]. В Пермском крае среди подростков пониженное содержание кальцидиола было выявлено в 47% случаев, а в Республике Коми недостаточное содержание витамина D выявлено осенью у 86%, ранней весной у 98% детского населения [18]. Степень недостаточности витамина D у подростков, проживающих в

Москве, превышает D-дефицит их сверстников из других регионов [3]. Это вызвало интерес к возможной роли дефицита витамина D в развитии и течении ВЗК [169].

Общеизвестно, что витамин D₃ является активным антирахитическим фактором, как установлено в последние десятилетия различными исследователями, он обладает рядом, так называемых, внескелетных эффектов: участвует в деятельности иммунной системы, модулируя уровень цитокинов и регулирует деление лимфоцитов Т-хелперов и дифференцировку В-лимфоцитов. Витамин D обладает антипролиферативным и продифференцирующим эффектами [111].

Открытие того факта, что витамин D может дополнительно иметь определенные иммунологические функции, вызвало огромный интерес к его возможному патогенетическому влиянию на клиническое течение ВЗК. Витамин D, который является критически важным питательным веществом, участвует в пролиферации и дифференцировке клеток, а также в иммуномодуляции и может влиять на микробиом кишечника [156]. Последние данные указывают на то, что он также улучшает рециркуляцию железа через регуляторное воздействие на гепсидин, что приводит к более высокому уровню гемоглобина у пациентов с ВЗК [191].

Возможно, существует связь между витамином D и функционированием гена NOD2/CARD15 [201]. Витамин D также может стимулировать воспаление по пути TNF- α [205]. Эти взаимосвязи еще не доказаны, но в настоящее время проводятся клинические испытания у детей, чтобы выяснить, приводит ли прием добавок с витамином D к меньшему количеству вспышек или осложнений ВЗК.

Клиницисты в целом согласны с тем, что ВЗК у детей имеют много отличий от ВЗК у взрослых. Кроме того, мальчики в возрасте до 16 лет, по-видимому, подвергаются более высокому риску заболевания БК, чем девочки, но риск для женщин возрастает в старших возрастных группах. У самых маленьких детей с ВЗК (до 2 лет) большая подгруппа имеет неопределенный колит, тогда как ЯК преобладает у детей в возрасте от 3 до 5 лет, а БК поражает большинство детей

старше 6 лет. Этот тип паттерна, не наблюдаемый при ВЗК у взрослых, подчеркивает важность изучения генетических и возрастных иммунологических различий ВЗК у детей [11].

Одна из основных проблем для детей с ВЗК, особенно с БК, заключается в том, что у них часто нарушается рост и развитие скелета. Важной причиной этой проблемы является отсутствие адекватного питания и потеря питательных веществ в связи с диареей, как основного симптома. Еще одним важным отличием течения ВЗК у детей от взрослых является ухудшение качества жизни, дети часто страдают от психосоциальных проблем из-за задержки роста, увеличения веса в результате медикаментозной терапии и неспособности чувствовать себя уверенно рядом со сверстниками из-за сопутствующих проблем с кишечником [135, 167].

Лечение детей с ВЗК представляет собой важные проблемы, включая подбор терапии, риск нежелательных явлений при приеме лекарств, психосоциальное воздействие на ребенка и семью, увеличение стоимости медицинской помощи и последствия перехода от педиатрического ухода к уходу за взрослыми. Несмотря на это, отсутствуют исследования, помогающие понять причины роста заболеваемости ВЗК среди детей [62].

Последние годы в научной литературе возрос интерес к внекостным эффектам холекальциферола, установлено, что дефицит витамина D приводит к повышению риска онкопатологии, сахарного диабета, гипертонической болезни и сердечно-сосудистых осложнений, психических расстройств, в частности депрессивного спектра, когнитивных нарушений, а также инфекций дыхательных путей. Кроме того, хронические воспалительные заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные с атеросклерозом, астма, неалкогольная жировая болезнь печени и другие, как правило, имеют более низкий статус витамина D, который может играть плеiotропную роль в патогенезе заболеваний [31, 36, 73, 81, 92, 96, 110, 119, 159, 186, 194]. У детей со сниженными показателями уровня метаболитов витамина D в сыворотке крови, развиваются частые респираторные заболевания [1, 5].

В настоящее время известно, что 30–50% населения, проживающего как в Европе, так и в США, находится в состоянии недостаточности витамина D и наиболее распространено у детей, т.к. в современных условиях возросло число факторов риска его развития [111, 112, 210].

По прежнему актуальной является проблема обеспеченности витамином D детей 2–3-го года жизни, рацион которых может не содержать его в достаточном количестве, а эндогенный синтез витамина под влиянием инсоляции недостаточен, при этом в России пока не распространены технологии обогащения витамином D продуктов питания [12].

Таким образом, во всем мире растет заболеваемость ВЗК, причем наибольшие темпы прироста отмечаются в детской возрастной группе. Исследователи отмечают более злокачественное течение, торпидность к проводимой традиционной терапии, включая биологические препараты [78, 79]. В этой связи проводится интенсивное изучение факторов риска и патогенетических механизмов ВЗК, установлена роль нарушений микробиоты кишечника, генетической предрасположенности, иммунопатологии [59]. Среди прочих факторов развития ВЗК в последние годы большое внимание привлекает дефицит витамина D, что связано с открытием многочисленных внекостных эффектов этого соединения. Проблема усугубляется тем, что многочисленными исследованиями по всему миру показана высокая распространенность дефицита холекальциферола и у здоровых людей, и у больных с различной патологией. Поэтому изучение особенностей течения ВЗК у детей с дефицитом витамина D и оценка эффективности включения витамина в комплексное лечение представляется весьма актуальным.

1.2. Современные представления о патогенезе ВЗК

ВЗК — это группа сложных заболеваний, включающих в себя множество патогенных факторов. Воспаление слизистой оболочки кишечника при ВЗК характеризуется эпизодами боли в животе, диареей, кровавым стулом, потерей веса и притоком нейтрофилов и макрофагов, продуцирующих цитокины,

протеолитические ферменты и свободные радикалы, которые приводят к воспалению и изъязвлению [102, 192]. БК может поражать любую часть желудочно-кишечного тракта (чаще всего терминальную подвздошную кишку или перианальную область) по не инвазивному типу, и обычно ассоциируется с такими осложнениями, как абсцессы, свищи и стриктуры [209]. В отличие от этого, ЯК вовлекает прямую кишку и может поражать часть толстой кишки или всю толстую кишку [122]. При БК гистологически выявляется трансмуральное воспаление, тогда как воспаление при ЯК ограничивается слизистой и подслизистой оболочками с криптовыми абсцессами [90].

Точно факторы, вызывающие эти заболевания, до сих пор неясны, но исследования показывают, что они возникают у генетически предрасположенных людей, иммунная система которых аномально реагирует на агенты окружающей среды (например, инфекционные агенты) в кишечнике [11], а так же под влиянием экзогенных факторов, например, экологических, пищевых, употребления алкоголя и табакокурение, прием медикаментов, инфекционных агентов, стрессов, продуктов нарушенного метаболизма, что, в конечном итоге, приводит к неадекватной активации иммунной системы слизистой оболочки кишечника, сужению видового состава микрофлоры, потерей толерантности к облигатным и условно-патогенным бактериям [22, 38,39].

Кишечная стенка содержит сложную популяцию иммунных клеток, которые как поддерживают толерантность к кишечной микробиоте, так и защищают от патогенов или проникновения избыточных резидентных микробов [94]. ВЗК характеризуются расширением и/или инфильтрацией кишечных тканей врожденными и адаптивными воспалительными клетками, включая нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, естественные киллеры, В- и Т- лимфоциты. Повышенное количество и активация этих клеток повышают уровень цитокинов в слизистой оболочке кишечника, таких как TNF, IFN- γ , IL1 β и IL-23, а также цитокины Th17 клеточного пути, преобладание провоспалительных цитокинов над противовоспалительными инициирует воспалительный аутоиммунный процесс, наблюдаемый у больных ВЗК [33].

Врожденный иммунный ответ неспецифичен он является онтогенетически детерминированной первой линией защиты от внедрения патогенов и обеспечивает быстрое реагирование на них. Эта форма иммунитета опосредуется через toll-подобные рецепторы (TLRs) на поверхности клетки и NOD-подобные рецепторы (NLRs) в цитоплазме [35, 158, 182].

IL-23 является ключевым цитокином как во врожденном, так и в приобретенном иммунитете. Полиморфизмы IL23R были связаны как с БК, так и с ЯК, что позволяет предположить, что IL-23 может представлять собой общую воспалительную молекулу при хроническом воспалении кишечника. Помимо своего влияния на Th 17 - хелперы, этот интерлейкин может также действовать на клетки врожденной иммунной системы, которые разделяют фенотип клеток, индуцированных лимфоидной тканью [139].

Кроме того, у больных ВЗК наблюдается не только дефект эпителиального барьера, но и повышенная проницаемость кишечной стенки [172]. Это вторая линия защиты от бактериальной инвазии, которая формируется кишечным эпителием, состоящим из каемчатых энтероцитов и специализированных эпителиальных клеток. Эпителиальные клетки могут секретировать ряд антимикробных пептидов. У больных с БК была установлена дефектная экспрессия антимикробных пептидов [203].

Поверхность кишечника защищена слоем слизи, которая образуется бокаловидными клетками эпителия. Внутренний слой слизи имеет толщину около 100 мкм, богат антимикробными агентами и муцином и имеет низкую бактериальную плотность. Наружный слой слизи состоит из муцина, небольшого количества антимикробных агентов и некоторых бактерий. У некоторых пациентов с БК было обнаружено истощение бокаловидных клеток и нарушение слизистого слоя, что позволяет бактериям прилипать непосредственно к эпителиальным клеткам и может способствовать прогрессированию заболевания [130].

Считается, что способность комменсальных бактерий прилипать к эпителиальному слою с помощью олигосахаридов помогает сдерживать инвазию

путем вытеснения патогенных бактерий. FUT2 является геном, кодирующий альфа-1,2-фукозилтрансферазу, которая регулирует секрецию антигена H1 антигенов ABO в слизистую оболочку. Антиген H1 либо секретируется у человека, либо нет. У двадцати процентов населения этот антиген не секретируется, что было связано с целым рядом заболеваний, включая рецидивирующие норовирусные и бактериальные инфекции, язвы ДПК и предрасположенность к БК [61].

Считается, что неспособность секретировать H1 в слизистую оболочку влияет на то, как комменсальная и патогенная флора взаимодействуют с эпителиальным слоем, и может препятствовать способности комменсальной флоры прилипать, что может привести к повышенной восприимчивости к инфекции, инвазии и активации иммунной системы [125]. Кишечный эпителиальный барьер играет важную роль, обеспечивая механизм отбора антигенов, экспрессируя TLRs и NLRs, создавая толерогенную среду в кишечнике и контролируя иммунную систему в кишечно-ассоциированной лимфоидной ткани (GALT) [193]. Плотные соединения между эпителиальными клетками обеспечивают селективное проникновение питательных веществ, жидкостей и микроорганизмов.

При ВЗК нарушается функционирование абсорбтивных каемчатых энтероцитов в криптах толстой кишки, экспрессирующих протонный канал OTC2 и пептид насыщения урогуанилин, который реагирует на изменения pH. Также при ВЗК ремоделируются бокаловидные клетки кишечника, что совпадает со снижением регуляции гена WFDC2, который отвечает за функционирование антипротеазы, обладающей способностью сохранять целостность плотных соединений между эпителиальными клетками и предотвращать инвазию бактериями и воспаление слизистой оболочки [164].

В одном исследовании идентифицируют 3 локуса чувствительности, связанных с барьерной функцией эпителия у больных ЯК: HNF4A, регулирующий экспрессию клеточных соединений; CDH1, кодирующий E-кадгерин, основной компонент адгезивных соединений; LAMB1, кодирующий субъединицу ламинина

бета-1, экспрессирующуюся в базальной мембране кишечника [66]. Провоспалительные цитокины, секретируемые при воспалении кишечника, такие как TNF или IFN- γ , могут повышать проницаемость эпителия, регулируя плотные соединения и способствуя апоптозу. IFN- γ повышает парацеллюлярную проницаемость и индуцирует эндоцитоз плотных трансмембранных белков [58].

Высокая скорость апоптоза эпителиальных клеток также приводит к снижению барьерной функции эпителия, наблюдаемой при ВЗК. Исследования показали, что скорость апоптоза повышается при легком и умеренном воспалении толстой кишки при БК и ЯК [128]. IL-13, ключевой эффекторный цитокин Th2-хелперов при ЯК, также демонстрирует способность ухудшать барьерную функцию эпителия, влияя на апоптоз, плотные соединения и скорость восстановления. Сниженная скорость реституции может играть определенную роль в реакции эпителиального слоя на естественные или патоген-индуцированные повреждения [106].

Дендритные клетки (ДК) представляют собой лейкоциты, происходящие из кроветворных клеток костного мозга, которые в небольшом количестве широко распространены по всему организму, считается, что они являются наиболее мощными антигенпрезентирующими клетками, которые управляют врожденными и адаптивными иммунными реакциями [154]. Обнаруживаются по всему кишечнику, включая собственную пластинку слизистой, отдельные лимфоидные фолликулы, Пейеровы бляшки и брыжеечные лимфатические узлы [170]. После захвата антигенов незрелые ДК мигрируют из Пейеровых бляшек и собственной пластинки в дренирующие брыжеечные лимфатические узлы, где они представляют антигены Т-клеткам. При наличии патогенных микроорганизмов миграция ДК в брыжеечные лимфоузлы увеличивается. Активированные ДК запускают защитный иммунный ответ, включающий активацию эффекторных клеток и определение того, какие CD4⁺ Т-хелперы (например, Th1, Th2 или Th17) будут преобладать.

В воспалительных очагах при БК значительно увеличивается число ДК CD83⁺ и ДК-специфичных популяций ICAM-3, захватывающих неинтегрин (ДК-

SIGN+), в то время как IL-12 и IL-18 обнаруживаются только в ДК-SIGN+, а не в ДК CD83+. Далее в брыжеечных лимфоузлах пациентов с БК ДК индуцируют преимущественно Th1-ответ. У пациентов с БК и ЯК выделяют три типа ДК, в том числе зрелые ДК, миелоидные ДК и плазмочитарные ДК. Миелоидные ДК в брыжеечных лимфоузлах пациентов с БК продуцируют высокий уровень IL-23 и низкий уровень IL-10 [171]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что ДК играют важную роль в патогенезе ВЗК, влияя на толерантность к комменсальной микрофлоре и пищевым антигенам, а также влияя на иммунные реакции [74].

Считается, что при БК имеет место направленность иммунного ответа по Th1 типу что и обуславливает воспаление стенки кишечника, при этом отмечено, что в СО кишечника у пациентов с БК продуцируются более высокие количества IL-2 и IFN- γ , чем у пациентов с ЯК или здоровых. Также показано, что при ЯК НК-киллеры запускают патогенез по пути Th1-иммунного ответа, высвобождая большее количество IL-13, чем Т-клетки из группы пациентов с БК или контрольной группы [126]. Таким образом, считается, что БК сопровождается Th1-иммунным ответом, в то время как ЯК рассматривается как Th2-опосредованное заболевание [77].

В других исследованиях в слизистой оболочке толстой кишки больных ЯК обнаружены напротив более низкие уровни IL-13 по сравнению с таковыми у больных БК и лиц контрольной группы. Недавние исследования экспериментального колита показали противовоспалительное действие IL-13 в кишечнике. Было также отмечено, что уровни IL-13 в надосадочной жидкости кишечных биоптатов, культивируемых *in vitro*, ниже концентрации IFN- γ и сравнимы между БК, ЯК и здоровыми [53, 204]. В совокупности эти данные должны привести нас к пересмотру парадигмы Th1/Th2 при БК и ЯК, но концепция о том, что ЯК является Th2-опосредованным заболеванием, остается спорной [77].

Изучено участие Th17-хелперов и, в частности, их цитокина IL-17A в воспалении кишечника. Высокие уровни транскрипта IL-17A были обнаружены

как при БК, так и в слизистой оболочке больных ЯК по сравнению с нормальным кишечником [123, 189]. Th17-хелперы являются важным источником IL-21, IL-2 ассоциированного цитокина, который повышается в воспаленной слизистой оболочке [175]. Роль Th17-хелперов в патогенезе ВЗК в настоящее время подвергается интенсивному изучению, и особенно интересно, что Th17-хелперы экспрессируют на своей поверхности IL-23R [88].

Последнее время уделяется все больше внимания витамину D и ПНЖК в патогенезе ВЗК. Со временем позиция иммуномодулирующего действия витамина D и ПНЖК как на врожденную, так и на адаптивную иммунную систему укрепляется. Через рецептор витамина D активная форма витамина D, 1 α ,25-дигидроксихолекальциферол, индуцирует секрецию антимикробного пептида, снижает активность дендритных клеток и способствует развитию и активности Th2-хелперов и T-супрессоров. Кроме того, витамин D способствует поддержанию соотношения противовоспалительных и провоспалительных цитокинов. Исследования в области ВЗК указывают на роль витамина D в улучшении исхода заболевания. Субоптимальные циркулирующие уровни 25-гидроксихолекальциферола часто встречаются при ВЗК и, по-видимому, связаны с повышенным риском обострений, госпитализаций и хирургических вмешательств, связанных с ВЗК, неадекватной реакцией на ингибиторы TNF, ухудшением качества жизни и низкой минеральной плотностью костной ткани [15, 157, 163].

ПНЖК получили признание в диетотерапии и рекомендуются как пищевые добавки. Существует все больше доказательств, свидетельствующих о пользе ПНЖК в активной терапии различных желудочно-кишечных заболеваний, в том числе и при ВЗК.

1.3. Современные представления о роли витамина D и полиненасыщенных жирных кислот в патогенезе и место в лечении ВЗК

Витамин D известен, прежде всего, своей ролью в регуляции костного метаболизма путем контроля всасывания кальция в кишечнике и ремоделирования костной ткани, важность которой проявляется длительным дефицитом витамина D, приводящим к задержке роста и рахиту у детей, а также остеопорозу и остеопении у взрослых [4, 85, 86, 110, 111]. Все более очевидно, что помимо своих метаболических функций, витамин D участвует в регуляции практически всех процессов в организме, рецепторы к витамину D обнаружены в различных органах и системах, включая иммунную [12]. Поэтому его дефицит связывают с широким спектром заболеваний, таких как бронхиальная астма, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1 типа и другие [24, 29, 56, 57, 69, 95, 107, 127, 147]. Эпидемиологическими исследованиями показана связь низкого уровня витамина D в сыворотке крови с повышенным риском развития ВЗК [40, 91, 103, 177, 150, 208]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что витамин D играет важную роль в иммунной регуляции: ингибирует приобретенный иммунитет, но способствует врожденному [144].

К настоящему времени известно существование более 50 метаболитов витамина D. Однако только два метаболита витамина D₃ - а именно, 25-гидроксивитамин D₃ («25(OH)D₃» или просто «25(OH)D») и 1,25-дигидроксивитамину D₃ («1,25(OH)₂D₃» или «1,25(OH)₂D»), получили наибольшее внимание исследователей [9]. После всасывания в кишечнике витамин D в неизменном виде поступает в венозную кровь, связывается со специфическими белками (DBPs) и поступает в печень, где метаболизируется с участием печеночной 25-гидроксилазы в 25-гидроксихолекальциферол (25(OH)D₃), являющийся основной циркулирующей формой витамина D, по концентрации которой в крови судят об обеспеченности организма данным соединением [10, 67, 168].

Витамин D накапливается в печени и в жировой ткани и после их насыщения высвобождается в кровь в форме 25(OH)D₃, где связывается с DBPs и

альбуминами и только небольшая его часть остается в свободной форме [91]. В связанном с белками форме 25(OH)D₃ транспортируется в почки, где он с участием 1 α -гидроксилазы преобразуется в наиболее активную форму - 1 α ,25-дигидроксиголекальциферол (1,25(OH)₂D₃). В этой форме витамин D воздействует на специфические рецепторы во многих тканях-мишенях организма, включая кишечник, почки, мышечную и костную системы, иммунокомпетентные клетки, меняя транскрипцию генов-мишеней [165].

Многие ткани и иммунные клетки экспрессируют VDRs и ферменты, необходимые для производства местного 1,25(OH)₂D₃ [133]. Эта ферментативная активность регулируется иным образом по сравнению с ферментативной почечной продукцией 1,25(OH)₂D₃; она больше не находится под действием эндокринного механизма обратной связи, а индуцируется другими факторами. Эти результаты привели к изучению множественной роли витамина D в патогенезе аутоиммунных заболеваний, таких как ВЗК [25, 168].

Th17-хелперы, стимулирующие продукцию ИЛ-17, обладающего провоспалительными свойствами, являются мишенью витамина D. Витамин D подавляя активность Th17-хелперов и, тем самым, снижая выработку ИЛ-17, уменьшает воспалительную реакцию тканей. Помимо этого, 1,25(OH)₂D₃ стимулирует пролиферацию Т-супрессоров (Treg), путем воздействия на наивные CD4⁺ [108].

Витамин D ингибирует дифференцировку и созревание ДК человека *in vitro* путем подавления продукции ИЛ-12, продуцируемого самими ДК и увеличения продукции ИЛ-10 [174]. Это важная иммуносупрессивная активность, так как ИЛ-12 является важным цитокином в индуцировании развития Th1-ответа [149]. 1,25(OH)₂D₃ ингибирует дифференцировку, созревание и иммуностимулирующую способность ДК.

Кроме этого, 1,25(OH)₂D₃ действует и на моноциты, индуцируя экспрессию гена антимикробного пептида кателицидина, что приводит к продукции белка, способствующего внутриклеточному уничтожению бактерий [98]. Помимо этого, исследования *in vitro* CD4⁺ Т-клеток здоровых контрольных групп и пациентов с

БК продемонстрировали, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ увеличивает продукцию противовоспалительного цитокина IL-10 и снижает продукцию провоспалительного IFN- γ [47].

Колебания уровня витамина D в сыворотке крови оказывают влияние на врожденный иммунный ответ. Интересным представляется тот факт, что острая нехватка витамина D в организме на 15% повышает вероятность развития тяжелой формы коронавирусной инфекции [30, 65].

Повышение уровня витамина D в сыворотке крови в летние месяцы связано со значительным снижением уровня ряда провоспалительных цитокинов, частности TNF- α по сравнению с зимними месяцами. TNF- α — это провоспалительный цитокин, который вырабатывается на ранних стадиях воспаления макрофагами и лимфоцитами, доказано его участие в развитии аутоиммунных заболеваний, в том числе ВЗК [83, 211]. Эти данные подтверждают, что врожденный иммунный ответ может регулироваться физиологическим изменением уровня витамина D3 в сыворотке крови в течение четырех сезонов года [121].

TNF- α является центральным цитокином в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. Было показано, что аналог витамина D работает в синергии с инфликсимабом, анти-TNF-терапией, используемой при лечении ВЗК [188].

Таким образом, становится очевидным, что дефицит витамина D и недостаточность его сигнальных путей являются факторами, способствующими развитию ВЗК и встраивающимися в патогенез этой патологии [205]. Исследуется роль витамина D в экспрессии NOD2, установлено, что передача сигналов от $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ индуцирует экспрессию NOD2 в эпителиальных клетках кишечника человека [201].

Дендритные клетки у здоровых людей превращают $25(\text{OH})\text{D}_3$ в активную форму витамина D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, что может быть важно для местного контроля воспаления у пациентов с БК. Добавление активных и неактивных метаболитов витамина D3 ингибирует их ЛПС-индуцированное созревание, и способствует

изменению цитокинового профиля. При этом снижется продукция провоспалительных TNF- α и IL-12 и возрастет продукция IL-6. Кроме того, прием витамина D снижает пролиферацию всей популяции лимфоцитов и CD4+ клеток; следовательно, необходимый уровень витамина D может защищать от БК, так как воспаление при этом заболевании можно охарактеризовать как неконтролируемое развитие лимфоцитов [48].

Однако, результаты исследования эффектов витамина D *in vitro* и *in vivo* нередко противоречивы. В частности, у пациентов с БК, получавших 1200 МЕ витамина D3 в день или плацебо в течение 26 недель, выявлено что уровень IL-6 достоверно коррелирует с концентрацией в крови 25(OH)D3, так же у этих пациентов отмечена тенденция к повышению уровня IL-4 при отсутствии влияния на продукцию TNF- α и IFN- γ [52].

Низкий уровень витамин D может быть как причиной, так и следствием ВЗК. Гиповитаминоз D чаще встречается у детей с воспалительными заболеваниями кишечника по сравнению со здоровыми сверстниками, о чем свидетельствуют многочисленные ретроспективные и кросс-секционные исследования. Кроме того, поскольку витамин D необходим для минерализации костей на протяжении всей жизни, тяжелые дефициты вызывают рахит у детей. Как у здоровых взрослых, так и у детей низкие значения 25(OH)D3 приводят к вторичному гиперпаратиреозу и повышенной резорбции костной ткани. Дети и подростки с ВЗК имеют более высокую распространенность низкой минеральной плотности костной ткани (МПК) по сравнению со здоровыми сверстниками [15, 162].

Данные о состоянии витамина D у детей с ВЗК ограничены. Sentongo et al. обнаружили концентрацию 25(OH)D3 ≤ 15 нг/мл у 16% детей с БК, а также отсутствие взаимосвязи между концентрацией 25(OH)D3 и потреблением витамина D [178]. Факторы риска развития дефицита витамина D при ВЗК включают сезонность, тяжелую степень активности заболевания, обширную площадь кишечника, вовлеченного в патологический процесс или наличие резекции тонкой кишки и лечение кортикостероидами. Также была изучена роль

этнической принадлежности как фактора риска дефицита витамина D при ВЗК. Значительно более высокий процент южноазиатских пациентов с ВЗК имели дефицит витамина D (<50 нмоль/л) по сравнению с европеоидами [15].

Как для кавказцев, так и для южноазиатов с БК была обнаружена обратная зависимость между клинической тяжестью заболевания и уровнем витамина D [89]. Chatu et al. также рассматривают этническую принадлежность как предиктор дефицита витамина D в когорте больных ВЗК. Среди североамериканских детей, подростков и молодых людей с ВЗК дефицит витамина D был более распространен у афроамериканцев, кроме этого, факторами риска является БК с поражением верхних отделов ЖКТ и длительный анамнез приема глюкокортикоидной терапии [64].

Было показано, что генетические варианты в VDRs ассоциированы с повышенным риском развития ВЗК [84]. Метаанализ показал, что ТТ-генотип полиморфизма гена VDR связан с предрасположенностью к ВЗК [206].

Было отмечено, что уровень витамина D отрицательно коррелирует с активностью болезни, которая оценивается по индексу Харви Брэдшоу или индексу активности БК (CDAI) [15, 89, 116]. У пациентов с легким течением БК уровень витамина D не отличается достоверно от здоровых, а при средне-тяжелом и тяжелом течении уровень витамина D был значительно ниже контрольной группы [117]. В другом исследовании Hassan et al. не обнаружили никакой связи между низким уровнем витамина D и повышенной активностью заболевания у пациентов с ВЗК [104].

Клинические руководства североамериканского (NASPGHAN) и европейского (ESPGHAN) обществ по педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питанию, содержат рекомендации ежегодно проверять уровень витамина D у детей с ВЗК, а при его недостаточности проводить коррекцию соответствующими препаратами, при этом предлагается применять короткие курсы лечения витамином D, поскольку существуют вопросы комплаентности детей и подростков приему препаратов.

До 2011 года число исследований по дозированию витамина D у детей с ВЗК было крайне ограничено и в этой клинической группе витамин D либо не назначался вовсе, либо применялись стандартные схемы для здоровых детей. Однако, в последующие годы было показано, что более высокая дозировка с учетом веса может быть более подходящей и безопасной для детей. Однако, и до настоящего времени существует необходимость в дополнительных исследованиях режима дозирования для восполнения дефицита витамина D у детей с ВЗК при гиповитаминозе [161]. Кроме того, в настоящее время очевидно, что витамин D₃ имеет в 2-3 раза большую биодоступность по сравнению с витамином D₂ [105, 131].

Жирные кислоты (ЖК) содержат алифатическую углеводородную цепь с метильной и карбоксильной группами на противоположных концах; ПНЖК содержат более одной двойной связи в своей структуре. Существуют две основные группы биологически важных длинноцепочечных ПНЖК: омега-6 (ω -6) ПНЖК с их первой двойной связью при C₆, и омега-3 (ω -3) ПНЖК с первой ненасыщенной связью при C₃ относительно метильной группы [146]. ПНЖК являются важным компонентом всех клеточных мембран и влияют на текучесть мембран и поведение мембраносвязанных ферментов и рецепторов. Они регулируют широкий спектр функций организма, включая кровяное давление, свертываемость крови, а также правильное развитие и функционирование головного мозга и нервной системы. Кроме того, ПНЖК играют определенную роль в регуляции воспалительных реакций через выработку медиаторов воспаления [200].

Основными представителями этих групп являются у ω -6 ПНЖК: линолевая (ЛК, 18:2) и арахидоновая кислоты (АК, 20:4); у ω -3 ПНЖК: альфа-линоленовая (АЛК, 18:3), эйкозапентаеновая (ЭПК, 19:5) и докозагексаеновая кислоты (ДГК, 22:6). ЛК и АЛК называются незаменимыми ЖК, потому что человеческому организму не хватает ферментов для их синтеза [153]. У людей питание остается основным источником ДГК и ЭПК, потому что эффективность преобразования АЛК в более длинные ω -3 ПНЖК низка и индивидуально изменчива [97]. В

настоящее время из-за неоптимального общего потребления ПНЖК в большинстве групп населения растет понимание того, что для поддержания ПНЖК на оптимальном уровне, требуется искусственное добавление их в рацион [99, 124, 184]. В качестве оптимального рекомендуется диетическое соотношение $(\omega-6):(\omega-3)$ 4:1. Однако фактическое потребление этих жирных кислот с пищей превышает 15-16:1, особенно в западных странах, что связано с повышенным потреблением богатых ЛК растительных масел. Например, в Европе потребление лосося за последние два десятилетия увеличилось на 50%. Параллельно с повышением потребления лосося происходит увеличение частоты многих заболеваний, связанных с воспалительными процессами, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, воспалительных заболеваний, ожирения, рака и некоторых психических заболеваний, таких как депрессия [200].

Это увеличение частоты воспалительных заболеваний связано с избыточной продукцией провоспалительных эйкозаноидов, простагландина E2 (PGE2) и лейкотриена B4 (LTB4), которые образуются из АК [200], которая в свою очередь поддерживается в высоких концентрациях из-за избыточного содержания $\omega-6$ и низкого содержания $\omega-3$ ПНЖК в рационе питания. Однако этот дисбаланс может быть исправлен добавлением $\omega-3$ жирных кислот, таких как ЭПК и ДГК или употреблением рыбы, богатой этими кислотами. ЭПК и ДГК в рационе частично замещают арахидоновую кислоту в качестве эйкозаноидного субстрата в клеточных мембранах; это, вероятно, происходит во всех клетках, особенно в мембранах эритроцитов, нейтрофилов, моноцитов и клеток печени и таким образом подавляет выработку $\omega-6$ провоспалительных эйкозаноидов. Общеизвестно, что ЭПК и ДГК могут предотвращать развитие воспалительных заболеваний, прямо или косвенно влияя на различные стадии иммунного ответа [180, 200].

Диета, характеризующаяся более высоким потреблением продуктов с высоким содержанием омега-3 жирных кислот (салатная заправка, орехи, рыба, помидоры, птица, крестоцветные овощи, фрукты, темные и зеленые листовые овощи) по сравнению с меньшим потреблением продуктов с низким содержанием

омега-3 жирных кислот (обезжиренные молочные продукты, красное мясо, мясо органов, сливочное масло), была тесно связана с более низким риском БК [100, 101, 113].

В исследовании Vedin I et al. у пациентов с БК, получавших добавки ЭПК+ДГК, повышалась концентрация ЭПК и ДГК в плазме крови, что было связано со снижением высвобождения воспалительных факторов ИЛ-1В, ИЛ-6 и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора из мононуклеарных клеток периферической крови [199].

Физиологически ПНЖК встроены в липидные мембраны. Как только они высвобождаются фосфолипазой А2 (ФЛА2), они подвергаются воздействию многих биологически активных сигнальных молекул: циклооксигеназы (ЦОГ)–действует как на ω -3, так и на ω -6 ПНЖК, образуя РG, простаглицлины и ТХ; липооксигеназы (ЛОГ)–превращает АК в липоксины (LX) и лейкотриены (LT); цитохрома 450 (Сур 450) – катализирует превращение ω -3 и ω -6 ПНЖК в эпоксиэйкозатриеновую кислоту [148]. Вместе с ЦОГ, ЛОГ также производят протектины, марезины и резольвины из ω -3 ПНЖК [142].

До сих пор роль ПНЖК в воспалении объяснялась главным образом действием АК. Одним из ее наиболее важных метаболитов являются РG, гетерогенная группа молекул, образующихся при действии ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Их общим предшественником является РGH₂, производимый из АК [87]. Основным провоспалительным агентом является РGE₂, вырабатываемый в больших количествах макрофагами и нейтрофилами в ответ на воспалительные стимулы. РGE₂ индуцирует лихорадку, увеличивает проницаемость сосудов и вазодилатацию, а также усиливает боль и отек, опосредованные другими воспалительными факторами, такими как гистамин и брадикинин. Он также усиливает свой собственный синтез и индуцирует выработку ИЛ-6 в макрофагах. Кроме того, РGE₂ также играет роль в индукции иммунной толерантности в кишечнике, не опосредованной ИЛ-10 или Т-супрессорами. Напротив, РGD₂ проявляет сильный противовоспалительный эффект [187].

Уровни и активность различных ферментов, участвующих в метаболическом пути ПНЖК, который приводит к продукции LTB₄, были связаны с воспалением при ВЗК [136]. Это показывает, что производные ω -6 могут как усугублять, так и разрешать воспаление [68]. Напротив, ω -3 ПНЖК считаются чисто противовоспалительными, поскольку они служат субстратами для синтеза фосфолипазы А₂ в клеточных мембранах. Это вызывает снижение уровня производных АК провоспалительных цитокинов и подавляет воспалительный процесс [160].

В дополнение к про- и противовоспалительным свойствам производных ПНЖК, они также могут проявлять эффекты, способствующие уже случившемуся воспалению разрешиться. Это обусловлено действием специализированных молекул (LX, протектинов, марезинов и резольвинов), производных от ω -3 ПНЖК, преимущественно ДГК и ЭПК [179]. Все эти молекулы уменьшают приток нейтрофилов, стимулируют фагоцитоз и усиливают эффероцитоз клеточных остатков. Кроме того, они также оказывают специфическое влияние на процессы воспаления: противодействуют эйкозаноидам, хемокинам и цитокинам, регулируют специфические miRNA и действуют на нейтрофилы и макрофаги человека. Они подавляют активацию тучных клеток, снижают выработку макрофагов и провоспалительных цитокинов, а также модулируют активность Т-хелперов, играют важную роль в воспалении, связанном с желудочно-кишечным трактом [37].

Считается, что ЭПК и ДГК оказывают противовоспалительное действие и играют определенную роль в окислительном стрессе, а также улучшают клеточную функцию за счет изменения экспрессии генов. В исследовании Swanson D., в котором использовались образцы крови человека, потребление ЭПК+ДГК изменило экспрессию 1040 генов и привело к снижению экспрессии генов, участвующих в воспалительных и связанных с атерогенезом путях, таких как сигнализация ядерного транскрипционного фактора κ B, синтез эйкозаноидов и адипогенез [190]. Циркулирующие маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок (СРБ), TNF- α и некоторые ILs (IL-6, IL-1), коррелируют с

повышенной вероятностью возникновения сердечно-сосудистых событий [145]. Воспалительные маркеры, такие как IL-6, запускают синтез СРБ печенью, а повышенный уровень СРБ ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование 89 пациентов показало, что у тех, кто получал ЭПК+ДГК, наблюдалось значительное снижение высокочувствительного СРБ (66,7%, $P < 0,01$) [76].

Эпидемиологические исследования связывают повышенное потребление животных жиров и ω -6 ПНЖК с распространенностью как БК, так и ЯК [41, 72]. Кроме того, повышенное потребление ω -3 ПНЖК было связано со снижением риска развития БК [63]. Генетические полиморфизмы, связанные с изменениями метаболизма длинноцепочечных ПНЖК из пищевой ЛК и АЛК, были связаны с риском развития БК [71, 41].

Потенциальная роль жирных кислот и жировой ткани в воспалении повысила интерес к профилированию жирных кислот и манипуляциям с ними при БК. Воспалительное состояние при ВЗК связано с повышением содержания эйкозаноидов, включая PG E2 и LT B4, которые образуются в результате метаболизма АК [118]. Жирные кислоты и эйкозаноиды участвуют в многочисленных сигнальных каскадах воспалительного процесса, включая проницаемость сосудов, отек и повреждение тканей. Резольвины и протектины, синтезируемые из ДГК и ЭПК, являются противовоспалительными медиаторами, способствующими разрешению воспаления за счет уменьшения инфильтрации нейтрофилов и ослабления продукции провоспалительных цитокинов, включая TNF. Кроме того, сама жировая ткань была вовлечена в воспалительные процессы через секрецию воспалительных цитокинов (таких как TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и IL-10) и производных адипоцитов паракринных медиаторов, называемых адипокинами (такими как лептин, резистин, адипонектин, адипсин и ингибитор активатора плазминогена-1).

Было выдвинуто предположение, что у пациентов с ВЗК из-за воспалительного состояния снижается содержание ПНЖК в крови и тканях, в частности ω -3 ПНЖК. Однако предшествующее исследование плазменного

ПНЖК при ВЗК показало значительно более высокую долю ω -3 ПНЖК, АЛК и ДГК и более низкую ω -6 ПНЖК при активном ВЗК по сравнению с контролем, эти изменения сохранялись и при БК в ремиссии. Был проявлен интерес к эффектам пищевых добавок ω -3 жирных кислот при БК, но результаты исследований были противоречивыми и в значительной степени неубедительными [138, 195]. Эти исследования, однако, не учитывали многие сложные взаимодействующие факторы в этой популяции, включая базовую диету, генетику или измеряемые жирные кислоты сыворотки крови.

Хотя во многих зарубежных исследованиях утверждается, что высокий коэффициент ω 6/ ω 3 ПНЖК потенциально может способствовать развитию ВЗК, доказательство этого факта стоит под сомнением [60]. Из вида упускается важный факт, что риск или защита от развития ВЗК от разных уровней ПНЖК могут зависеть также и от способности человека надлежащим образом метаболизировать их. Недавние исследования показывали, что гены, ответственные за метаболизм ПНЖК связаны с эндогенными уровнями метаболитов ПНЖК [120]. Таким образом, возможно, риск ВЗК, связанный с высоким соотношением ω 6/ ω 3 ПНЖК, зависит от вариации генов.

В метаанализе 10 сканирований генома ВЗК среди родственников заболевших van Heel et al. сообщается о значительной связи БК с хромосомой 19 [198]. Low et al. провели сканирование связей среди европеоидов Великобритании (затронутые sib-пары) и подтвердили связь БК с областью 19p13 [134]. Результаты исследования Costea I et al. свидетельствуют о том, что изменение ДНК связано с риском развития БК у детей [71].

Таким образом, повышенное потребление ЖК из рыбы или рыбьего жира, содержащих ω -3 ПНЖК, увеличивает количество этих жирных кислот и их метаболитов в иммунных клетках человека и, следовательно, меняет продукцию важных медиаторов и регуляторов воспаления и иммунных реакций в сторону противовоспалительного профиля. Поскольку чрезмерное потребление ω -6 ПНЖК, которое характерно для западной диеты, может усиливать воспалительные процессы и, следовательно, предрасполагать или усугублять

воспалительные заболевания, увеличивая потребление жирных кислот, которые вызывают противовоспалительные эффекты, такие как ω -3 ПНЖК, может снизить риск многих хронических заболеваний, таких как артрит, диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания и ВЗК, а также улучшить психическое здоровье, что немаловажно для детей с ВЗК [200].

При наличии лишь нескольких доступных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, изучающих терапевтические эффекты витамина D, связанные с ВЗК, необходимы дальнейшие исследования для определения истинного терапевтического потенциала витамина D, а также для определения его оптимального диапазона в сыворотке крови для достижения и поддержания заболевания в ремиссии [157].

На данный момент исследований, направленных на изучение статуса витамина D и ПНЖК у детей с ВЗК в России, по нашим данным, не проводилось, а в мире имеются немногочисленные сведения. Остаются неточными особенности течения ВЗК на фоне различного уровня витамина D и ПНЖК в сыворотке крови. Нет четкого алгоритма диагностики, ведения и мониторинга данной группы больных [26]. Таким образом, исследование направлено на разработку новых подходов к диагностике и терапии ВЗК у детей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект и дизайн исследования

Для достижения намеченной цели и решения поставленных задач были проведены клинико-лабораторные и инструментальные наблюдения 108 больных детей (59 мальчиков - 54,6%, 49 девочек – 45,3%) в возрасте от 3 до 17 лет, средний возраст $11,8 \pm 5$ лет, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение (заведующая отделением врач-гастроэнтеролог, к.м.н. Е.В. Борисова) Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в 2017 – 2020 гг с ВЗК, в том числе у 57 детей был установлен диагноз ЯК, у 51 - БК.

Группу сравнения составили 62 ребенка соответствующего возраста 1-2 групп здоровья.

Диагноз ВЗК устанавливался на основании комплексной оценки клинической картины заболевания, эндоскопических, гистологических и лабораторных методов исследований.

Среди включенных в исследование детей с ВЗК, преобладала среднетяжелая форма патологии – 88 детей (81,5%), реже других встречалась тяжелая форма – 3 детей (2,8%), легкая форма заболевания диагностирована у 17 детей (15,7%).

У пациентов были изучены клинико-anamнестические данные, показатели физикального, лабораторного и инструментального обследований. Включение пациентов в исследование проводилось с учетом разработанных нами критериев включения и исключения.

Критерии включения пациентов в исследование:

- установленный диагноз БК или ЯК
- возраст от 3 до 17 лет
- наличие информированного согласия пациента

Критерии исключения из исследования:

- проявившаяся в ходе исследования аллергическая реакция на применяемые препараты

- несоблюдение кратности и схемы приема препарата
- отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании
- наличие тяжелой патологии почек, печени, оказывающей влияние на метаболизм витамина D.

Дизайн исследования: рандомизированное, выборочное когортное, проспективное, контролируемое клиническое исследование.

В ходе реализации цели исследования были изучены особенности течения ВЗК у детей с различным уровнем обеспеченности витамином D.

Проведена оценка клинико-лабораторной эффективности включения в комплексную терапию ВЗК холекальциферола («АкваДетрим»®) и ПНЖК (рыбий жир «Меллер»®). Коррекция дозы витамина D проводилась по результатам лабораторных исследований сыворотки крови больных на содержание 25(OH)D.

Так же была проанализирована динамика уровня витамина D в корреляции с выраженностью воспалительного процесса, у детей с различными уровнями 25(OH)D в сыворотке крови в процессе терапии с включением препарата витамина D. Для этого был проведен анализ уровня 25(OH)D в сыворотке крови у наблюдаемых детей на 1 сутки, через 1 и 6 месяцев терапии ВЗК.

В ходе выполнения проспективного исследования пациенты с ВЗК были рандомизировано разделены на 2 подгруппы, одна из которых получала базисную комплексную терапию в соответствии с Клиническими рекомендациями [14, 23], а другая помимо этого, получала препарат витамина D и пищевую добавку ПНЖК в дозе 5 мл в сутки, содержащей омега-3 жирные кислоты 1,2 г и витамин D 10 мкг (400МЕ).

Дети с оптимальным содержанием 25(OH)D получали профилактическую дозу в зависимости от возраста:

- дети в возрасте до 4 мес. - 500 МЕ в сутки;
- от 4 мес. до 4 лет – 1000 МЕ в сутки;
- от 4 до 10 лет – 1500 МЕ в сутки;
- старше 10 лет – 2000 МЕ в сутки.

Терапевтическую дозировку витамина Д дети получали в зависимости от уровня 25(OH)D:

- от 25 до 29 нг/мл получали 2000 МЕ 1 раз в сутки;
- от 20 до 24 нг/мл - 3000 МЕ 1 раз в сутки;
- от 15 до 19 нг/мл - 4000 МЕ 1 раз в сутки;
- от 10 до 14 нг/мл - 5000 МЕ 1 раз в сутки;
- 9 нг/мл и меньше - 6000 МЕ 1 раз в сутки.

Курс терапии составлял 6 месяцев.

Холекальциферол – это международное непатентованное название витамина D₃, в нашем исследовании применялся препарат Аквадетрим® (регистрационный номер П N014088/01-061008, регулятор кальциево-фосфорного обмена; код АТХ: А 11 СС 05).

Омега 3 - в нашем исследовании применялся препарат рыбий жир МЕЛЛЕР® со вкусом лимона и с фруктовым вкусом (Свидетельство о государственной регистрации: № ВУ.70.06.01.003.Е.003882.08.15 от 28.08.2015). Фармакологическое действие: биологически активная добавка к пище. Показания: является дополнительным источником Омега-3 жирных кислот и витаминов А, Д и Е, которые необходимы для поддержания функции органа зрения, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата.

2.2. Методы исследования

Клинические методы исследования: при каждой госпитализации пациента проводился опрос для выяснения жалоб, анамнеза жизни и заболевания, наследственности, триггерных факторов дебюта заболевания. Проводилось физикальное обследование, оценивались общее состояние, кожные покровы, слизистые и подкожно-жировая клетчатка, лимфатическая, дыхательная и сердечно-сосудистая системы, полость рта, язык, проводилась поверхностная пальпация живота, глубокая пальпация эпигастрия, зоны Шоффара, точки Кача и желчного пузыря, восходящей, поперечной и нисходящей ободочной кишки, пальпация печени, селезенки. Измерялась температура, рост и вес с вычислением

ИМТ как частное массы (кг) и квадрата роста (м). Оценивалось психоэмоциональное состояние (настроение, активность, сон, аппетит).

Лабораторное обследование включало в себя клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, электрофорез белков, определение Ig M и G, общий анализ мочи, копрограмму, определение уровня фекального кальпротектина, определение уровня 25(OH)D и индекс омега-3 в крови.

Исследование статуса витамина D проводилось в лаборатории ООО "КДЛ ДОМОДЕДОВО-ЦЕНТР" (г. Москва, пер. Хользунова, дом 10) на 1 сутки, через 1 месяц и через 6 месяцев при помощи теста ARCHИТЕСТ 25-OH Vitamin D. Тест основан на принципе конкурентного связывания с использованием технологии хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (СМІА) с применением гибких протоколов анализа, именуемой Chemiflex.

В процессе выполнения анализа смешиваются образец, разбавитель теста и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами к витамину D. 25-OH витамин D, присутствующий в образце, отделяется от белка, связывающего витамин D, и связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами к витамину D, образуя комплекс антиген-антитело. После инкубации в реакционную смесь добавляется акридин-меченый конъюгат витамина D, связывающийся с незанятыми участками связывания на микрочастицах, сенсibilизированных антителами к витамину D.

После инкубации и промывки к реакционной смеси добавляются претриггерный и триггерный растворы. Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством 25-OH витамина D, присутствующим в образце, и RLU, детектированными оптикой системы ARCHИТЕСТ iSystem, существует зависимость. Результаты рассчитываются автоматически по предварительно полученной калибровочной кривой. По умолчанию результат теста ARCHИТЕСТ 25-OH Vitamin D сообщается в нг/мл.

Уровень обеспеченности витамином D определялся по следующим референтным значениям: 30 – 80 нг/мл – оптимальный уровень, 20 – 29 нг/мл –

недостаточность, 10 – 19 нг/мл – умеренный дефицит, <10 нг/мл – значительный дефицит.

Омега-3 индекс - современный лабораторный тест, который показывает, достаточно ли в организме Омега-3 кислот. Омега-3 жирным кислотам относятся эйкозапентаеновая (ЭПК), докозагексаеновая (ДГК) и альфа-линоленовая кислоты. Рассчитывается процент содержания ЭПК и ДГК от общего количества жирных кислот. Определение уровня жирных кислот проводилось методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии в лаборатории ООО "КДЛ ДОМОДЕДОВО-ЦЕНТР" (г. Москва, пер. Хользунова, дом 10). Материалом для исследования являлась венозная кровь. Оптимальным считается показатель Омега-3 индекса 8-11%.

Исследование фекального кальпротектина проводилось в лаборатории ООО "КДЛ ДОМОДЕДОВО-ЦЕНТР" (г. Москва, пер. Хользунова, дом 10) на первые 1 сутки после поступления, через 1 месяц и через 6 месяцев. Иммуноферментным методом с использованием теста RIDASCREEN Calprotectin. Для выполнения анализа применялся микропланшет с иммобилизованными моноклональными антителами к эпитопам кальпротектина человека. В лунки планшета вносились суспензии исследуемых образцов кала и инкубировались. После промывки проводили вторую инкубацию с конъюгатом моноклональных антител с пероксидазой. В случае присутствия кальпротектина в образце, образовывается иммунокомплекс типа “сэндвич” между антителами, иммобилизованными на твердой фазе, кальпротектином и антителами конъюгата.

Избыток несвязавшегося конъюгата удаляют промывкой. После внесения субстрата в лунках с положительными образцами, благодаря активности пероксидазы, развивается цветная реакция и раствор меняет свою окраску с бесцветного на голубой. После добавления стоп-реагента реакция прекращается, и содержимое лунки изменяет цвет с голубого на желтый. Интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации кальпротектина в исследуемом образце. Уровень фекального кальпротектина оценивался с учетом возрастных норм: у

детей до 3 лет превышение нормы фиксировалось при значении свыше 214 мкг/г, у детей старше 3 лет - свыше 50 мкг/г.

Клиническая активность ВЗК и БК объективизировалась с использованием шкал PUCAI при ЯК и PCDAI при БК (Таблицы 1,2)

Таблица 1 – Клиническая активность процесса оценивалась для ЯК по шкале PUCAI (Педиатрический индекс активности при язвенном колите)

Симптомы	Баллы
(1) Абдоминальные боли	
Нет боли	0
Умеренная боль	5
Выраженная боль	10
(2) Ректальное кровотечение	
Отсутствует	0
Незначительный объем крови, обнаруживается менее в чем 50% испражнений	10
Незначительный объем крови практически во всех испражнениях	20
Значительный объем (>50% от стула)	30
(3) Консистенция стула	
Сформированный	0
Практически сформированный	5
Полностью не сформирован	10
(4) Количество стула за сутки	
0-2	0
3 – 5	5
6 – 8	10
>8	15
(5) Ночной стул (любой случай вызвавший пробуждение)	
Нет	0
Да	10
(6) Уровень активности	
Нет ограничения активности	0
Редкие ограничения активности	5
Острые ограничения активности	10
Сумма баллов PUCAI (0-85)	

- Высокая активность: 65 и выше
- Умеренная активность: 35-64
- Легкая активность: 10-34
- Ремиссия (заболевание не активно) – ниже 10

Таблица 2 – Клиническая активность процесса для БК оценивалась по шкале PCDAI (Педиатрический индекс активности болезни Крона)

Критерии		Баллы
Боли в животе	Нет	0
	Малой интенсивности	5
	Сильной интенсивности	10
Стул, частота, консистенция	0-1р/д, жидкий без примесей крови	0
	2-5р/д, с небольшой примесью крови	5
	Более 6 р/д	10
Самочувствие, активность	Нет ограничения активности	0
	Умеренное ограничение активности	5
	Значительное ограничение активности	10
Масса тела	Нет снижения массы тела	0
	Снижение массы тела на 1-9%	5
	Снижение массы тела более 10%	10
Рост	Ниже одного центиля	0
	От 1-2 центилей	5
	Ниже двух центилей	10
Болезненность в животе	Нет болезненности	0
	Болезненность, уплотнение	5
	Выраженная болезненность	10
Параректальные проявления	Нет	0
	Активная фистула, абсцесс	10
Внекишечные проявления	Нет	0
	Одно	5
	Более двух	10
Гематокрит у детей до 10 лет	>33	0
	28-32	2,5
	<28	5
Гематокрит (девочки 11-19 лет)	>34	0
	29-34	2,5
	<29	5
Гематокрит (мальчики 11-14 лет)	>35	0
	30-34	2,5
	<30	5
Гематокрит (мальчики 15-19 лет)	>37	0
	32-36	2,5
	<32	5
СОЭ	<20	0
	20-50	2,5
	>50	5
Альбумин (г/л)	>35	0
	31-34	5
	<30	10

- Высокая активность: 30 и выше
- Умеренная активность: 21-29
- Легкая активность: 11-20
- Ремиссия (заболевание не активно) - ниже 10

Инструментальные методы исследования включали ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), колоноскопию с лестничной биопсией слизистой оболочки толстой кишки.

УЗИ органов брюшной полости проводилось в отделении УЗД УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (заведующая отделением Н.В. Алексакова) на аппаратах экспертного класса Voluson E8, Arietta V 70. Осматривались печень, желчный пузырь и желчные протоки, поджелудочная железа, желудок, кишечник, лимфатические узлы

Эндоскопические исследования осуществлялись в отделении соответствующего профиля УДКБ ПГМУ им. И.М. Сеченова, (заведующий эндоскопическим отделением, врач-эндоскопист, к.м.н. А.А. Шавров).

Эзофагогастродуоденоскопия проводилась на аппарате видеогастроскоп PENTAX EG29-i10 HD+, гастроскоп Olympus Q180 или Pentax EG16-K10. Осматривался пищевод, кардия, желудок с антральным отделом и привратником, луковица двенадцатиперстной кишки, постбульбарные отделы. Вмешательство: "Сухой" экспресс-тест ХЕЛПИЛ планшет - диагностика инфекции *Helicobacter Pylori*.

Колоноскопия проводилась на аппарате Колоноскоп Pentax EC34-i10F, Pentax EC-2990Li или видеокколоноскопия высокого разрешения с виртуальной хромоскопией NBI/iSCAN HD+. Осматривалась прямая, сигмовидная, ободочная, слепая и 10 см подвздошной кишки. Вмешательство: Взятие биопсионного материала. Биопсия по 1 фр. из подвздошной, слепой, поперечной и прямой кишки на гистологическое исследование.

Нами проведено сопоставление тяжести воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки по данным колоноскопии у детей с

нормальным и субоптимальным обеспечением по холекальциферолу и дефицитом его при болезни Крона по индексу SES-CD [75], при ЯК по индексу UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) - эндоскопический индекс тяжести язвенного колита [183].

Простой эндоскопический индекс активности болезни Крона SES-CD основан на оценке выраженности 4 эндоскопических признаков в баллах от 0 до 3 в 5 илеотолстокишечных сегментах. Подсчитывается сумма баллов в каждом из 5 обследованных сегментов кишечника (илеум, правая половина толстой кишки, поперечная ободочная кишка, левые отделы и прямая кишка), окончательный расчет проводится по формуле:

$$\text{SES-CD} = \text{сумма баллов} - 1,4 \times (\text{количество пораженных участков}).$$

Эндоскопическая активность БК по SES-CD оценивается как низкая при сумме баллов до 5, средняя при сумме баллов 6–10 и высокая при сумме 11–15 баллов.

Индекс UCEIS оценивается на наиболее сильно пораженном участке при сигмоидоскопии по следующим критериям: сосудистый рисунок, кровотечение, эрозии или язвы в баллах от 0 до 3. Сумма баллов отражает степень эндоскопической активности. Минимальная активность воспалительного процесса при ЯК оценивается при сохранении сосудистого рисунка, легкой контактной ранимости, обнаружении в просвете небольших сгустков крови, отсутствии единичных эрозий (1-3 балла), умеренная – при размытости сосудистого рисунка, контактной ранимости, обнаружении в просвете кишки крови. наличии единичных эрозий (4-7 баллов), выраженная активность констатировалась при отсутствии сосудистого рисунка, спонтанной ранимости и кровотечений, глубоких язв (8-9 баллов), при этом для оценки выбирается участок СО с максимальными эндоскопическими изменениями.

Кратность и общее количество отдельных исследований приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Кратность и количество исследований проведенных в ходе работы

	Наименование	Кратность обследования	Количество исследований
1	Общий анализ крови, мочи, анализ кала на скрытую кровь, копрограмма	При поступлении, через 1 и 6 месяцев	324
2	Биохимическое исследование крови (общий белок, фракции, АЛАТ, щелочная фосфатаза, γ - ГТП, диастаза, СРБ)	При поступлении, через 6 месяцев	216
3	Маркеры аутоиммунного воспаления в крови (pANCA, ASCA)	При поступлении	108
4	Анализ кала на кальпротектин	При поступлении, через 1 и 6 месяцев	324
5	Определение уровня холекальциферола в крови	При поступлении, через 1 и 6 месяцев	324
6	Эзофагогастродуоденоскопия	При поступлении, через 6 месяцев	216
7	Колоноскопия	При поступлении, через 6 месяцев	216
8	Морфологическое исследование биоптата слизистой оболочки ЖКТ	При поступлении, через 6 месяцев	216
9	Рентгенография ЖКТ с барием (пассаж бария по ЖКТ, ирригография)	По показаниям, в ходе госпитализаций	34
10	УЗИ органов пищеварительной системы	При поступлении и через 6 месяцев	216

2.3. Методы статистической обработки данных

Проведен последовательный статистический анализ данных. На первом этапе анализа группы сравнивались между собой по всем изученным параметрам. Перед сравнением проводилась проверка гипотез нормальности распределения количественных признаков в каждой из групп с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка.

Для проверки статистических гипотез применялся U-критерий Манна–Уитни, точный тест Фишера, t-критерий Стьюдента, критерий хи-квадрат Пирсона. Вычислено отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Статистически достоверными считались различия при величине $p < 0,05$, высоко достоверными - при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, недостоверными при $p > 0,05$.

Статистический анализ и графическое представление данных выполнены с помощью статистических пакетов Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США), Statistica v.10.0 (StatSoft Inc., США), IBM SPSS v.22.0 (SPSS: An IBM Company, США), MedCalc v.16.8.4 (MedCalc Software bvba, Бельгия).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Витамин D-статус и омега-3 индекс у детей с ВЗК. Клинико-лабораторные и инструментальные особенности ВЗК у детей в зависимости от уровня холекальциферола в крови

Эпидемиологические исследования, проведенные, в различных странах, указывают на взаимосвязь уровня заболеваемости ВЗК и дефицита витамина D [13, 49, 111, 169]. Низкие уровни 25(ОН)D₃ в сыворотке крови у детей с ВЗК ассоциируются с высокой активностью воспалительного процесса [89, 116, 206]. Витамин D влияет также и на такой механизм развития ВЗК как гомеостаз слизистой оболочки кишечника, поддерживая целостность эпителиального барьера, поэтому его дефицит приводит к повышенной восприимчивости слизистой оболочки к повреждению [15, 155]. Признавая роль дефицита витамина D в развитии и течении ВЗК, европейские авторы рекомендуют ежегодно проверять уровень витамина D при этой патологии, а при его недостаточности проводить коррекцию [161].

Приведенные факты обосновывают актуальность отечественного исследования в отношении витамин D – статуса детей с ВЗК, а также особенностей течения этой патологии на фоне недостаточности витамина D.

Для реализации поставленной цели проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование 108 больных ВЗК, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в 2016-2020 гг с установленными диагнозами ЯК (57 детей) и БК (51 ребенок). Дети были отобраны в соответствии с изложенными в главе 2 критериями включения и исключения.

В соответствии с Национальными рекомендациями «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (Москва, 2018), адекватным уровень витамина D считался в диапазоне 30-100 нг/мл, недостаточность определялась при уровне 25(ОН)D 20–30 нг/мл, дефицит – менее 20 нг/мл. Кроме этого нами выделался диапазон

значительного дефицита 25(ОН)D – ниже 10 нг/мл [22]. Обследование детей проводилось при первичном поступлении, а также через 1 и 6 месяцев от начала терапии витамином D и ПНЖК.

Согласно полученным данным, средний уровень 25(ОН)D больных ВЗК в плазме крови составил у детей с БК $17,4 \pm 9,9$ нг/мл, с ЯК $18,5 \pm 8,7$ нг/мл, в группе сравнения $25,03 \pm 8,2$ нг/мл, во всех случаях различия между группами не были достоверны ($p > 0,05$). Однако, при более детальном анализе уровня обеспечения витамином D детей с ВЗК установлены статистически значимые различия с группой сравнения (Таблица 4).

Таблица 4 – Уровень обеспечения холекальциферолом детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Уровень обеспечения	ВЗК (n=108)	Группа сравнения (n=62)	Достоверность различия
Оптимальный n (%; 95% ДИ)	9 (8,33%; 2,42-14,24%)	18 (29,03%; 17,73-40,33%)	$p < 0,05$
Недостаточность n (%; 95% ДИ)	19 (17,59%; 9,45-25,73%)	20 (32,25%; 20,61-43,89%)	$p > 0,05$
Дефицит n (%; 95% ДИ)	80 (74,07%; 65,80-82,34%)	24 (38,71%; 26,59-50,83%)	$p < 0,05$
В т.ч. значительный дефицит n (%; 95% ДИ)	26 (24,07%; 16,01-32,13%)	5 (8,06%; 1,28-14,84)	$p < 0,05$

Оптимальный уровень обеспечения холекальциферолом (30-100 мг/мл) был отмечен, по нашим данным, у 29,03% условно здоровых детей, что достоверно выше, чем у больных с ВЗК, а доля детей из группы сравнения с дефицитным обеспечением витамином D (менее 20 нг/мл) оказалась достоверно ниже ($p < 0,05$).

Согласно полученным данным, более чем у 90% больных ВЗК статус обеспечения витамином D не является оптимальным, что указывает на необходимость коррекции имеющейся недостаточности или дефицита. В свою очередь, это, с учетом степени выраженности нарушений, обуславливает необходимость включения теста на уровень витамина D в стандарты ведения ВЗК.

Средний показатель индекса омега-3 в сыворотке крови у детей с ВЗК по нашим данным оставил $4,93 \pm 1,45\%$, что достоверно ниже, чем в группе сравнения ($8,89 \pm 1,34\%$), $p < 0,05$, это обуславливает провоспалительную направленность иммунного ответа и обосновало включение в комплексную терапию препарата ПНЖК с преобладанием омега-3 (рыбий жир «Меллер®»). Установлена прямая корреляция средней силы между уровнем холекальциферола и индексом омега-3 в сыворотке крови ($r = 0,51$)

Средний срок постановки диагноза от появления первых признаков заболевания составил при БК $34,5 \pm 19,5$ месяца, диагноз был поставлен в течение 3 месяцев только у 6 детей (11,8%), в течение 1 года у 20 детей (39,2%), а у 16 детей (31,4%) спустя 5 и более лет. При анализе причин поздней диагностики установлено, что они были связаны либо с постепенным, длительным развитием симптоматики, как правило, неспецифической в виде астенического синдрома, задержки физического развития с последующим присоединением поражений ЖКТ, либо с атипичными формами заболевания – изолированным поражением ротовой полости, перианальной области, дебютом в виде внекишечных проявлений.

Согласно имеющимся данным на момент поступления в стационар детей с БК, самой распространенной жалобой была боль в животе – 46 детей (90,2%), причем у 25 детей (49,0%) боль характеризовалась как выраженная, а у 21 (41,2%) как слабая и умеренная. Локализация боли не носила специфический характер, особенно в младшем и дошкольном возрасте, когда дети жаловались на околопупочные боли, подростки преимущественно предъявляли жалобы на боли в подвздошных областях, фланках и подреберьях.

Кровь в стуле, со слов пациентов и их родителей обнаруживалась у 18 детей (35,3%), причем только у 4 (7,8%) постоянно, а у 7 (13,7%) периодически, но в большом объеме. Частота стула более чем в половине случаев не превышала норму - до 3 раза в сутки (28 детей – 54,9%), у всех детей он был оформленным и полуоформленным, 7 детей предъявляли жалобы на дефекации в ночное время (13,7%).

У 3 детей (5,9%) при поступлении в качестве первого проявления БК отмечались кишечные свищи и абсцессы. Самым частым внекишечным проявлением заболевания являлись артриты и артралгии (14 детей – 27,5%), у 4 детей (7,8%) имелись поражения слизистой ротовой полости в виде афтозного стоматита, ангулярного хейлита. У 2 детей (3,9%) в результате обследования диагностирован холангит. К внекишечным проявлениям БК у детей относят задержку физического развития, среди обследованных дефицит массы тела более 10% по (индексу массы тела ИМТ) обнаруживалось в 19,6% случаев (10 пациентов).

При ЯК нами были отмечены менее продолжительные сроки диагностики, в среднем они составили 16,6+11,3 мес, различие с БК достоверно ($p<0,05$). У 18 детей (31,6%) диагноз был выставлен в течение 3 месяцев от дебюта, у 32 (56,1%) в течение первого года, а очень поздняя диагностика – через 5 и более лет была отмечена только у 6 детей (11,8%) (Рисунок 1).

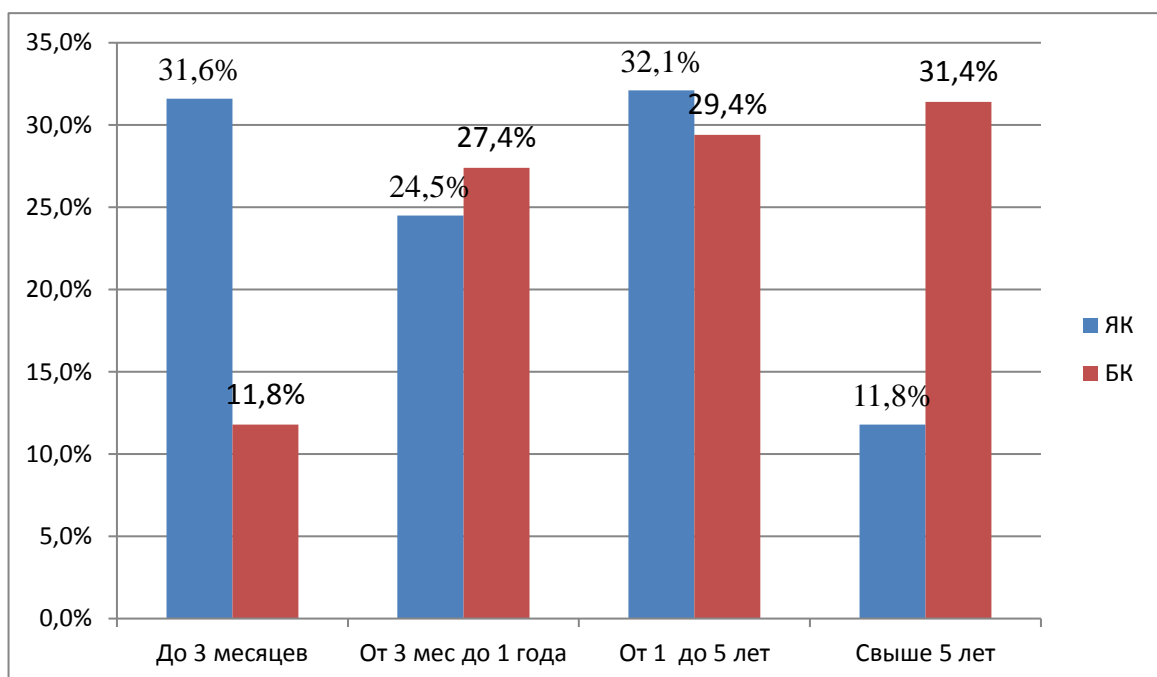


Рисунок 1 – Сроки постановки диагноза ЯК и БК после появления первых симптомов заболеваний

Наиболее постоянным симптомом ЯК при поступлении в стационар так же были боли в животе, с той или иной интенсивностью они отмечались у всех обследованных детей. Однако, эта боль достоверно чаще сопровождалась

изменениями стула – 49 детей (85,9%), у половины (28 детей - 49,1%) обнаруживалась кровь в стуле, 6 (10,5 %) предъявляли жалобы на скудный стул в виде «ректальных плевков», 9 детей (17,6%) жаловались на ночные дефекации. Таким образом, кишечный синдром при ЯК имеет более яркие проявления, что облегчает диагностику заболевания. Суставные поражения в виде артритов и артралгий выявлялись у каждого четвертого ребенка с ЯК, что достоверно не отличалось от частоты поражения суставов при БК, однако при ЯК достоверно реже фиксировалась задержка физического развития 7,8% против 19,6% при БК ($p < 0,05$) (Рисунок 2).

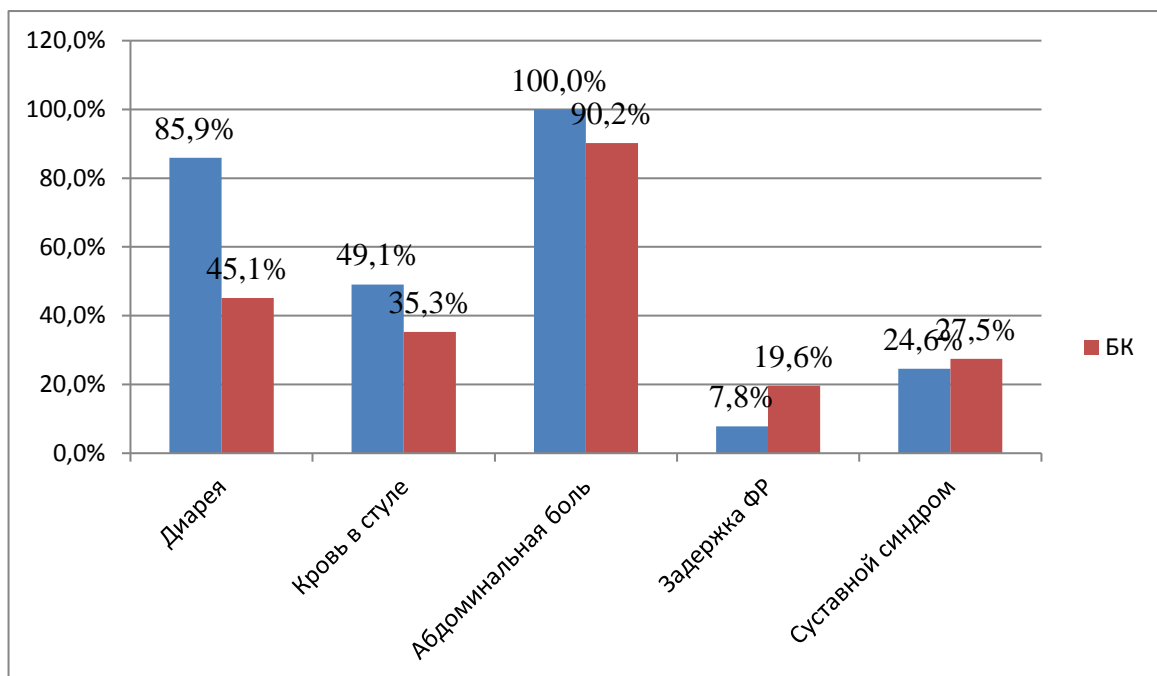


Рисунок 2 – Частота некоторых симптомов ВЗК в дебюте заболевания

Так же мы провели сопоставление обеспеченности витамином D и длительности ВЗК с момента манифестации до даты включения ребенка в настоящее исследование. Согласно полученным данным уровень витамина D снижается в течение первого года заболевания, затем остается стабильно низким (Рисунок 3).

Нами ранее приводились научные данные о том, что витамин D проявляет эффекты регуляции иммунного ответа и в условиях его дефицита подавляется врожденный иммунитет и стимулируется активность Th1- лимфоцитов и продукция провоспалительных цитокинов. Учитывая эти сведения, мы

проанализировали взаимосвязь между уровнем витамина D и основными показателями воспалительного ответа, системного (С-реактивный белок, лейкоцитоз, СОЭ) и местного (кальпротектин).

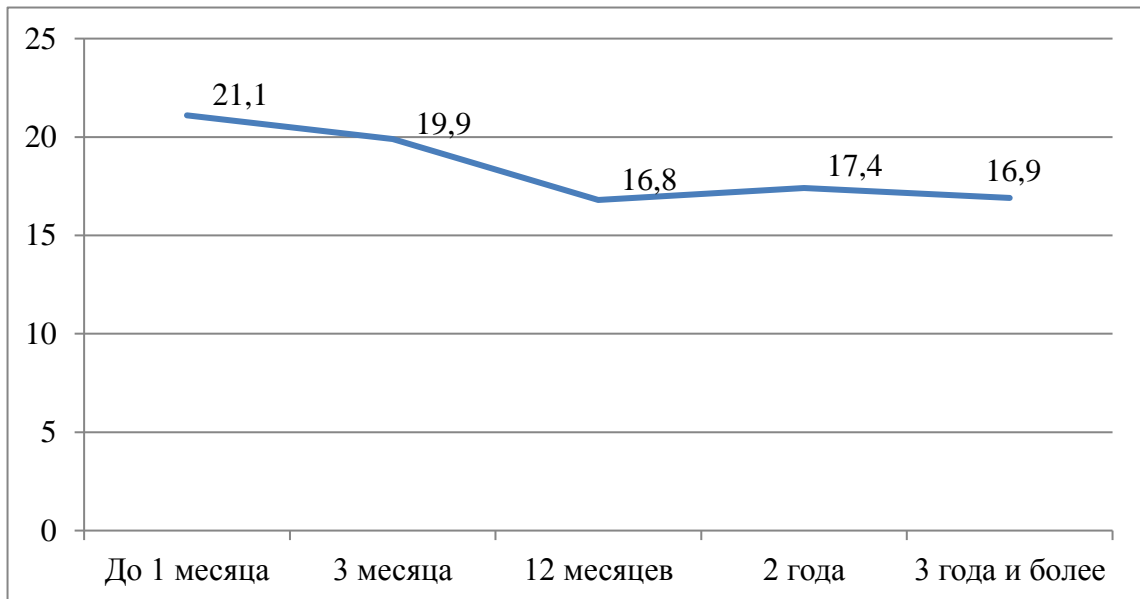


Рисунок 3 – Уровень витамина D в крови детей с ВЗК при различной длительности заболевания (нг/мл)

Нами было отмечено, что у детей с дефицитом холекальциферола уровень показателей системного и местного воспалительного ответа выше, чем при нормальном уровне или умеренной недостаточности, по содержанию СРБ в крови и кальпротектина различия достоверны ($p < 0,05$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Уровень С-реактивного белка, лейкоцитов крови, СОЭ и кальпротектина у детей с ВЗК при различной обеспеченности витамином D

Показатель	Уровень обеспеченности витамином D		Достоверность различия P
	Оптимальный или недостаточность, n= 28	Дефицит, n= 80	
СРБ, мг/л	8,8±1,6	14,4±2,2	<0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	12,9±3,4	14,7 ± 2,5	>0,05
СОЭ, мм/ч	19,2 ± 8,8	31,7 ± 10,5	>0,05
Кальпротектин, мкг/г	235,5 ± 82,9	483,4 ± 86,7	<0,05

При статистическом анализе установлена обратная корреляция между индексом Омега-3 и СРБ ($r = - 0,70$), числом лейкоцитов крови ($r = - 0,34$), СОЭ ($r = - 0,42$) и кальпротектином ($r = 0,63$).

Очевидно, что в условиях аутоиммунного воспаления, которое лежит в основе ВЗК, избыточный системный и местный иммунный ответ приводит к повреждению тканей и органов, способствует формированию внекишечных и кишечных осложнений.

Выявленное снижение уровня эритроцитов и гемоглобина, насыщение эритроцита гемоглобином в сравниваемых группах не было достоверным и оказалось несколько ниже, чем у здоровых. Различие по показателю МСН между детьми с ВЗК при любой обеспеченности витамином D и группой сравнения были достоверны, что подтверждает латентный дефицит железа у детей с аутоиммунным поражением ЖКТ ($p < 0,05$) (Таблица 6).

Таблица 6 – Некоторые показатели крови у детей с ВЗК при различном уровне обеспечения витамином D

Показатель	Уровень обеспечения витамином D		Группа сравнения n=62	P<0,05
	Оптимальный или недостаточность, n= 28	Дефицит, n= 80		
	1	2	3	
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,2±0,56	4,1±0,44	4,5±0,43	-
Гемоглобин, г/л	122,5±13,3	119,2±11,6	132±6,9	-
МСН, пг	24,3±2,2	23,5±2,3	29,7±1,4	P ₁₋₃ , P ₂₋₃
MCV, fl	81,7±7,2	81,4±5,1	88,9±4,2	-

Как известно, холекальциферол принимает активное участие в регуляции минерального обмена, прежде всего, таких элементов как кальций и фосфор. Нами определялся как общий кальций, так и метаболически активная его фракция – ионизированный кальций, который участвует в регуляции деятельности органов и систем, проницаемости клеточных мембран и остеосинтезе. Уровень кальция в крови снижается при дефиците холекальциферола, и именно ионизированная фракция является более чувствительным маркером нарушения кальциевого обмена. Нами были проанализированы так же отдельные показатели, влияющие на обмен кальция и фосфора, в частности, щелочная фосфатаза (ЩФ), альбумин.

Согласно полученным данным, в группе детей с ВЗК, имеющих дефицитный статус по витамину D, выявлено достоверное снижение уровня фосфора и ионизированного кальция, а также повышение активности щелочной фосфатазы (Таблица 7).

Таблица 7 – Некоторые биохимические показатели у детей с ВЗК при различном уровне обеспечения витамином D

Показатель	Уровень обеспечения витамином D		Группа сравнения n=62	P<0,05
	Оптимальный или недостаточность, n= 28	Дефицит, n= 80		
	1	2	3	
Общий белок, г/л	73,8±6,2	71,1±4,3	76,5±7,2	-
Альбумин, г/л	41,7±4,2	39,8±3,8	47,4±5,3	-
Щелочная фосфатаза, у.е	512,4±117,5	587,0±101,4	331,8±75,5	P ₂₋₃
Фосфор, ммоль/л	1,26±0,15	0,92±0,16	1,32±0,12	P ₂₋₃
Кальций, ммоль/л	2,43±0,21	2,03±0,22	2,78±0,24	-
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,07±0,16	0,87±0,11	1,24±0,14	P ₂₋₃
Магний, ммоль/л	0,69±0,12	0,61±0,11	0,74±0,09	-
Калий, ммоль/л	3,8±0,10	4,0±0,07	4,3±0,08	-
Натрий мкмоль/л	140,1±12,5	148,8±13,2	145,2±10,3	-

Примечание: P₂₋₃ – различие между группой сравнения и группой детей с ВЗК с дефицитом витамина D.

Кроме этого, в группе детей с дефицитом холекальциферола нами выявлена тенденция к снижению уровня альбумина, общего кальция и магния в крови.

Нами проводилось определение в крови титра антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA) к цитоплазме нейтрофилов, которые считаются более специфическими для ЯК и антител к сахаромикетам (ASCA), более специфическими для БК [16]. Установлено, что тест на ASCA для диагностики БК имеет чувствительность 54,91%, чувствительность теста на pANCA для диагностики ЯК оказалась существенно ниже - 29,82%, что позволяет считать его диагностическую ценность недостаточной. Нами не выявлено

достоверных различий в чувствительности указанных тестов в зависимости от витамин D-статуса детей с ВЗК.

Эндоскопическое обследование с гистологическим обследованием биоптатов слизистой оболочки различных отделов ЖКТ проводилось всем детям с ВЗК. При ЯК достаточно колоноскопии с осмотром и забором биоптатов со всех отделов толстой кишки, а при БК необходима еще и эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки верхних отделов (ВОПТ) пищеварительного тракта.

При колоноскопии у детей с ЯК во всех случаях отмечалось воспаление слизистой оболочки прямой кишки, которое в значительной части случаев распространялось на вышележащие отделы – сигмовидную и ободочную кишки. Важно отметить, что воспаление при ЯК всегда носило непрерывный характер. Слизистая оболочка кишки была отечная, полнокровная, в просвете определялось большое количество слизи и крови, в местах наиболее выраженного поражения визуализировалась: контактная кровоточивость; множественные петехиальные кровоизлияния; отмечались эрозии; язвенные дефекты различной формы и размеров, кровоточащие (13 случаев -22,8%) или покрытые фибрином в ряде случаев сливные.

Гистологически ЯК характеризуется инфильтрацией слизистой оболочки лимфоцитами и моноцитами с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов, ограничивающейся *Lamina Propria*. Отмечены изменения крипт в виде укорочения и «почкования», которые не носили распространенного характера. В нисходящей части ободочной кишки обнаруживались псевдополипы что свидетельствует о длительности процесса [16].

Эндоскопическая картина при БК характеризовалась различной протяженностью и сегментарностью воспалительного процесса, которая в медицинской литературе описывается как «прыжки кенгуру». Характерна слизистая оболочка типа «стеганого одеяла» с матовой поверхностью, нередко слизистая имела вид «булыжной мостовой», сосудистый рисунок был смазан или отсутствовал, обнаруживались эрозии по типу афт с отдельными поверхностными изъязвлениями и фибринозными наложениями. Контактная кровоточивость

выражена существенно меньше, чем при ЯК. При колоноскопии кровотечения из язв и эрозий были отмечены у 12 детей (21,4%) с ЯК и 7 детей (13,73%) с БК.

Гистологически при БК обнаруживалась хроническая воспалительная лимфоплазмноклеточная, с примесью нейтрофилов инфильтрация всех или большинства слоев стенки кишки. Эпителиоидноклеточные гранулемы, содержащие пять и более эпителиоидных клеток с примесью гигантских клеток Пирогова–Лангханса были выявлены в четверти случаев БК.

Средний балл активности воспалительного процесса по индексу UCEIS у детей с ЯК и дефицитом витамина D составил $6,22 \pm 0,48$ балла, у детей с ЯК и нормальным/субоптимальным уровнем $4,81 \pm 0,54$ балла, различия достоверны ($p < 0,05$).

При сравнении активности воспаления СО ЖКТ у детей с БК и разным статусом по витамину D установлены схожие закономерности. Средний балл активности воспалительного процесса у детей с БК и дефицитом витамина D составил по шкале SES-CD $8,17 \pm 0,57$ балла, у детей с БК и нормальным/субоптимальным уровнем $5,62 \pm 0,49$ балла, различия достоверны ($p < 0,005$) (Рисунок 4).

Нами проведено сопоставление тяжести воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки по данным колоноскопии у детей с нормальным и субоптимальным обеспечением по холекальциферолу и его дефицитом [75, 188]. В общем можно констатировать, что у детей с ВЗК и дефицитным статусом по витамину D в 3 раза реже констатируется минимальная степень эндоскопической активности (различия достоверны $p < 0,05$) и в 2 раза чаще максимальная (Рисунок 5).

Нами определялась активность заболеваний по шкалам PUCAI для ЯК и PCDAI для БК. Индекс активности ЯК колебался у детей от 10 до 75 баллов, средний уровень при первичном обследовании составил $36,25 \pm 19,03$ балла. Индекс активности БК колебался между 6 и 62,5 баллами, средний уровень при первичном обследовании составил $32,67 \pm 14,67$ балла. Наибольшая активность ВЗК отмечалась у детей с дефицитным статусом по холекальциферолу (Рисунок 6).

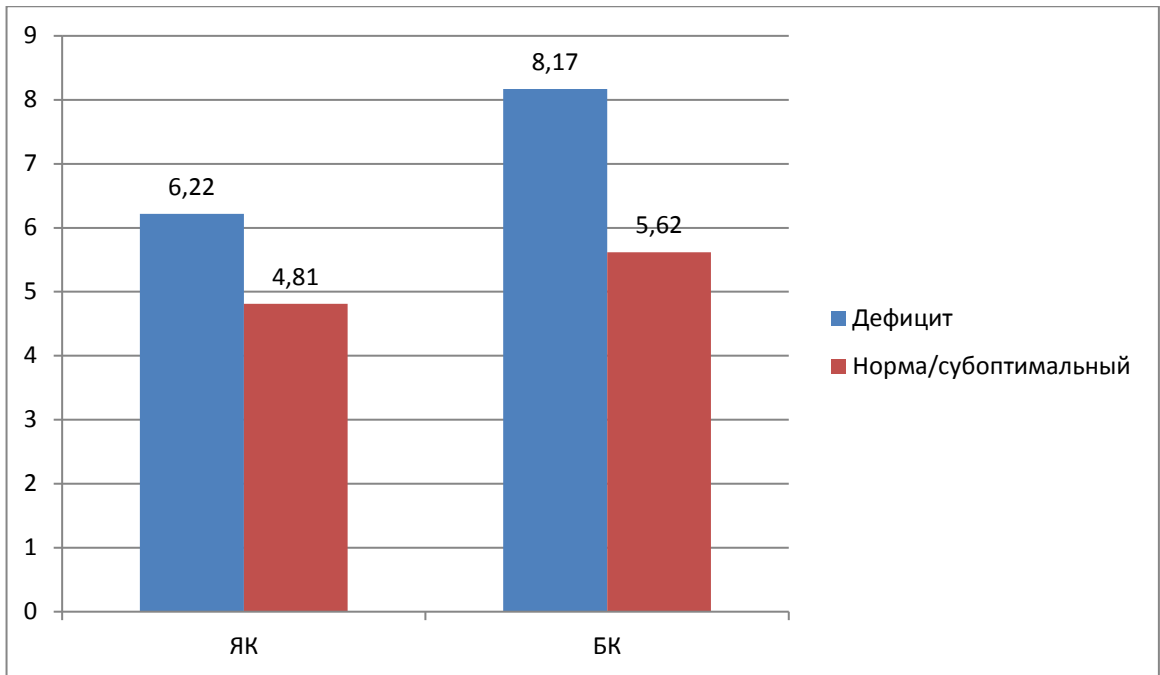


Рисунок 4 – Показатели активности воспалительного процесса слизистой оболочки кишечника при язвенном колите (по индексу UCEIS) и болезни Крона (по индексу SES-CD) у детей с различным статусом по витамину D

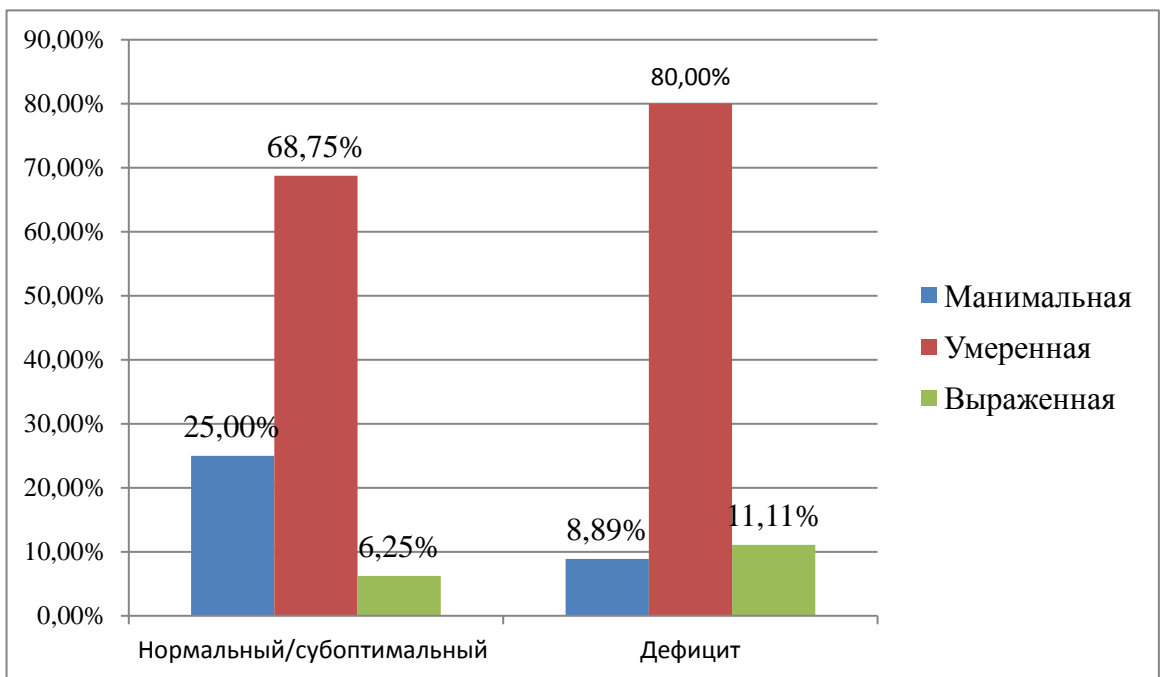


Рисунок 5 – Активность воспалительного процесса СО толстой кишки при ВЗК у детей с различным уровнем обеспечения витамином D

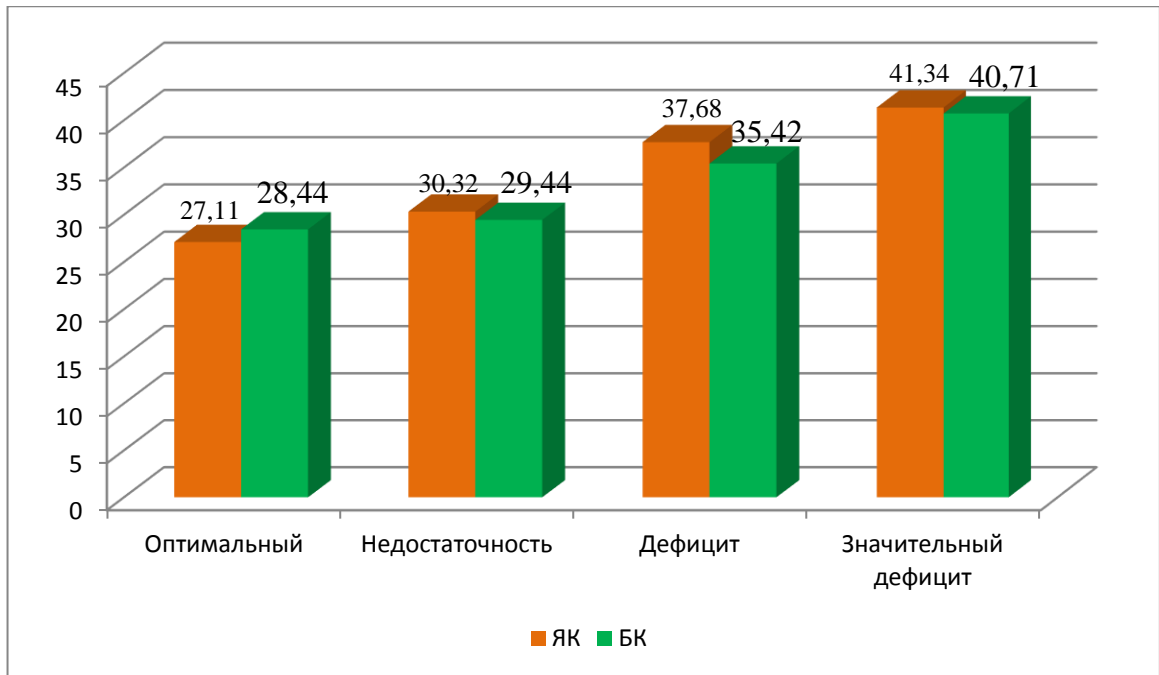


Рисунок 6 – Активность язвенного колита по шкале PUCAI и болезни Крона по шкале PCDAI в зависимости от уровня обеспечения детей холекальциферолом

Установлена обратная корреляция средней силы между обеспеченностью витамином D и активностью ВЗК, по шкале PUCAI при ЯК коэффициент Пирсона составил ЯК $r = -0,63$, по шкале PCDAI при БК $r = -0,67$.

Таким образом, нами показано, что три четверти детей с ВЗК имеют дефицитный статус по обеспеченности витамином D, что в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, а более чем у 90% больных ВЗК обеспечение витамином D не является оптимальным. Согласно полученным данным уровень витамина D снижается в течение первого года заболевания, затем остается стабильно низким. Дефицит холекальциферола у детей с ВЗК ассоциируется с более высокими показателями системного и местного воспалительного ответа по содержанию СРБ в крови и кальпротектина. Эта закономерность подтверждается и при оценке по шкалам PUCAI и PCDAI, установлена обратная корреляция средней силы между обеспеченностью витамином D и активностью ВЗК, по шкале PUCAI при ЯК коэффициент Пирсона составил ЯК $r = -0,63$, по шкале PCDAI при БК $r = -0,67$. При сопоставимой частоте умеренной активности воспаления, у детей с дефицитом холекальциферола эндоскопически в 2 раза чаще отмечается

выраженное воспаление с наличием язвенных дефектов и в 3 раза реже минимальная активность воспалительного процесса.

Дефицит витамина D, как регулятора минерального обмена, закономерно сопровождается снижением уровня фосфора и ионизированного кальция, а также повышением активности щелочной фосфатазы.

Клинический случай 1.

Виктория Л., 14 лет. Жалобы при поступлении: на боли в животе не связанные с приемом пищи длительно, ком в горле, неустойчивый стул.

Анамнез жизни: девочка от первой беременности, протекавшей с гипоксией плода, первых срочных оперативных родов (миома матки). Вес при рождении 2700 г, рост 48 см. Перенесенные заболевания: ОРВИ редко, ветряная оспа в 4 года, с 5 лет выставлен диагноз хронического тонзиллита.

Наследственность отягощена – язвенная болезнь желудка (у папы). Привита по календарю.

Аллергический анамнез: не отягощен.

Анамнез заболевания: в мае 2018 года по поводу абсцессов на лице проводилась антибиотикотерапия, после которой появились боли в животе, уменьшающиеся после дефекации, тошнота, не связанная с приемом пищи. В июле боли участились, стали опоясывающими, появились нарушения стула, был однократный эпизод крови на туалетной бумаге, девочка стала отмечать выпадение волос. В августе 2018 года на фоне стрессовой ситуации появились боли в животе спастического характера, купировались приемом мебеверина.

В сентябре боли участились, появилась тошнота, был однократный эпизод рвоты, девочке проведено УЗИ органов брюшной полости: нестойкая деформация желчного пузыря. На ЭГДС дистальный поверхностный эзофагит, недостаточность кардии 1 ст, Очаговый поверхностный гастрит, *H. pylori* – негативный. Признаки дисфункции панкреато-билиарного тракта. Получала эзомепразол, висмута трикалия дицитрат с минимальным положительным эффектом. В октябре дважды госпитализировалась по поводу абсцессов на лбу и правой околоушной области.

Консультирована неврологом: соматоформная дисфункция.

Проведено амбулаторно лабораторное обследование: в общем анализе крови НВ 105 г/л, в биохимическом анализе - железо 4,5 мкмоль/л (N 10,6-33,6 мкмоль/л), альфа-амилаза 188 Ед/л (N 25-125 МЕ/л), амилаза панкреатическая 130 Ед/л (N 15-53 Ед/л), липаза 229 Ед/л (12-63 Ед/л). В копрограмме-умеренные нарушения переваривания, фекальный кальпротектин 753,93 мг/кг (N до 50 мг/кг). Антитела к кишечным инфекциям – отр.

По поводу железодефицитной анемии назначены препараты железа.

За последнее время потеряла 4 кг массы тела. В ноябре 2018 года была консультирована гастроэнтерологом, выставлен диагноз: Рефлюкс-эзофагит. Хронический гастрит, обострение. Реактивный панкреатит. Хронический недифференцированный колит? Вегето-сосудистая дистония.

Рекомендовано обследование в условиях гастроэнтерологического отделения.

При поступлении общее состояние средней тяжести, самочувствие удовлетворительное. Т 36,4 °С, рост 158 см, вес 42,3 кг. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы бледные, влажные, отмечается умеренная сыпь по типу угревой, рубцовые изменения на коже лица. Потливость, особенно выраженная на ладонях. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Видимые слизистые бледные, чистые. Лимфатическая система: подчелюстные, подмышечные, паховые л/у, не пальпируются. Небные миндалины гипертрофированы. Органы чувств: глаза - краевая субиктеричность склер, нос - обоняние сохранено, дыхание свободное, отделяемого нет.

Голос чистый, звонкий. При аускультации в легких дыхание везикулярное, проводится равномерно, хрипов нет.

ЧСС 86 ударов в минуту. АД 110/60 мм.рт.ст. Границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца звучные, ритмичные, шумов нет.

Органы пищеварения: слизистая губ и рта бледная, сухая, язык умеренно обложен белым налетом, зубы санированы. Appetit избирательный. Стул последнюю неделю 1 раз в два дня, без патологических примесей. Живот-

симметричный, умеренно вздут. при пальпации болезненный в эпигастрии, по ходу толстой кишки, в точках желчного пузыря, в точке Кача. Печень +1 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Мочевыделительная система: мочеиспускание свободное, безболезненное, симптом поколачивания по поясничной области отрицателен с обеих сторон.

Данные лабораторного обследования.

Общий анализ крови: лейкоциты $6,2 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,15 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 114 г/л, тромбоциты $400 \cdot 10^9/\text{л}$, ЦП 0,82, базофилы -, эозинофилы 5 %, лимфоциты 38 %, моноциты 10 %, СОЭ 11 мм/ч.

Копрограмма: плотный, неоформленный, светло-коричневый, стеркобилин +, мышечные волокна с исчерченностью +-, мышечные волокна без исчерченности +, соединительная ткань -, нейтральный жир -, жирные кислоты +-, мыла +-, перевариваемая клетчатка ++, крахмал +, йодофильная флора +-, кристаллы -, слизь – ++, эозинофилы в слизи 10-15 п/зр, лейкоциты – в слизи 30-60 в п/зр, скрытая кровь – реакция отрицательная.

Биохимический анализ крови: АЛТ 17 ед/л; амилаза 121 ед/л; АСТ 20 ед/л; белок общий 78,2 г/л; билирубин общий 10,6 мкмоль/л; билирубин прямой 4 мкмоль/л; глюкоза 4,7 ммоль/л; железо 12,3 мкмоль/л; холестерин 4,09 ммоль/л; щелочная фосфатаза 246 ед/л; калий 5,2 ммоль/л; кальций 2,35 ммоль/л; креатинин 76,45 мкмоль/л; магний 0,63 ммоль/л; натрий 141 ммоль/л; хлор 101 ммоль/л; холестерин 4,77 ммоль/л; щелочная фосфатаза 205 ед/л.

Витамин D, суммарный (25-ОН, кальциферол) в сыворотке крови 13,1 нг/мл; индекс омега-3 5,32 %, фекальный кальпротектин 343,2 мг/кг (N до 50 мг/кг).

Коагулограмма: % протромбина по Квику 79 %; АЧТВ 0,94; фибриноген 2,55 г/л.

УЗИ органов брюшной полости.

Печень: правая доля 120 мм, левая доля 64 мм, I сегмент менее 30 %. Структура сохранена. Контуры ровные, четкие. Паренхима однородная, средней эхогенности. Сосудистый рисунок усилен. Ствол портальной вены и основные ветви прослеживаются достоверно, просвет анэхогенный, не дилатированы,

диаметр НПВ 14 мм, ВВ 8,5 мм. Внутривенные желчные протоки не расширены. Общий желчный проток не расширен. Околочечное пространство б/о.

Желчный пузырь: 68x28 мм, лабильный перегиб в средней трети тела. Расположение типичное. Форма грушевидная. Стенки повышенной эхогенности, утолщены до 2,5 мм. Контур ровный, четкий. В просвете однородное анэхогенное содержимое.

Поджелудочная железа: 12,5x14x21 мм (возрастная норма 17x14x18 мм). Расположение типичное. Контур ровный, четкий. Паренхима неоднородная, повышенной эхогенности. Вирсунгов проток – визуализируемые участки не расширены.

Селезенка: 90x38 мм (не увеличена). Расположение типичное. Контур ровный, четкий. Паренхима однородная, средней эхогенности. Включения не обнаружены.

Желудок (натощак): стенки пилорического отдела тонкие, с четко дифференцированными слоями. Слизистая оболочка утолщена, внутренний контур нечеткий, неровный, избыточно складчатый. Просвет привратника широкий, содержимое в желудке определяется, значительное кол-во.

Кишечник: нисходящий отдел толстой кишки имеет вид «тяжа», стенки пониженной эхогенности, дифференцировка слоев снижена, гаустрация снижена (Рисунок 7). Кровоток при ЦДК усилен. Остальные визуализируемые участки тонкого и толстого кишечника не расширены, стенки с достаточно четкой дифференцировкой слоев, перистальтика удовлетворительная, направленная. Признаков экстраорганных включений на момент осмотра не выявлено.

Лимфатические узлы: на момент осмотра визуализируются множественные мезентериальные л/у, увеличенные до 13 мм, овальной формы, пониженной эхогенности, не спаяны между собой. Достоверного увеличения остальных групп л/у на момент осмотра не выявлено.

Заключение: эхопризнаки усиления сосудистого рисунка печени, диффузных изменений стенок желчного пузыря, реактивных изменений поджелудочной

железы, жидкостного содержимого в желудке натошак, реактивных изменений мезентериальных лимфатических узлов, структурных изменений стенок нисходящего отдела толстой кишки.



Рисунок 7 – Пациент Л., 14 лет. Эхопризнаки структурных изменений стенок нисходящего отдела толстой кишки

ЭГДС.

Пищевод – просвет свободно проходим, в просвете небольшое количество пенистой слюны. Слизистая оболочка гиперемирована в нижней трети. Сосудистый рисунок смазан в нижней трети. Кардия смыкается полностью.

Желудок – в просвете небольшое количество мутной слизи. Складки утолщены, отечны, эластичность их снижена. Слизистая оболочка с мелкоочаговой гиперемией в фундальном и антральном отделе. Привратник смыкается полностью.

Луковица ДПК –слизистая оболочка рыхлая, пастозная

Постбульбарные отделы – в просвете небольшое количество желтой желчи, слизистая оболочка гиперемирована, складки утолщены, отечны; БДС не визуализируется.

Заключение: катаральный эзофагит нижней трети. Распространенный гастрит. Дуоденит.

Морфологическое исследование.

Биоптат слизистой оболочки ДПК без структурных и воспалительных изменений.

Колоноскопия.

Осмотрена прямая, сигмовидная, ободочная, слепая и 10 см подвздошной кишки. В просвете подвздошной кишки жидкие каловые массы в умеренном количестве. Слизистая оболочка подвздошной кишки бледно-розовая, блестящая. Сосудистый рисунок четкий виден на всем протяжении, складки кишки эластичные, легко расправляются воздухом. Баугиниева заслонка в типичном месте, губовидной формы, смыкается полностью. Слизистая оболочка слепой, восходящей, поперечной кишки бледно-розовая, сосудистый рисунок четкий, виден на всем протяжении. Складки эластичные, не утолщенные. Слизистая оболочка нисходящей кишки, отечная, гиперемирована, с единичными мелкими эрозиями до 1 мм, покрытыми фибрином, сосудистый рисунок очагово смазан, складки утолщены, отечны.

Слизистая оболочка сигмовидной и прямой кишки отечная, гиперемирована с множественными эрозиями округлой и неправильной формы от 1 до 2 мм, покрыты фибрином, сосудистый рисунок смазан на всем протяжении, складки утолщены, отечны (Рисунок 8). Просвет не сужен, соответствует отделам толстой кишки. Наружный анальный сфинктер смыкается полностью.

Заключение: Левосторонний эрозивный колит. Эндоскопическая картина соответствует ЯК высокой степени активности; UCEIS 3.

Морфологическое исследование.

Биоптаты слизистой оболочки подвздошной кишки без структурных и воспалительных изменений (Рисунок 9 а).

Биоптаты слизистой оболочки толстой кишки с ровной поверхностью. Крипты распределены неравномерно, очагово деформированы. Отмечается неравномерное повышение плотности клеточного инфильтрата, в его составе обнаруживаются лейкоциты. Обнаруживаются отдельные поврежденные крипты

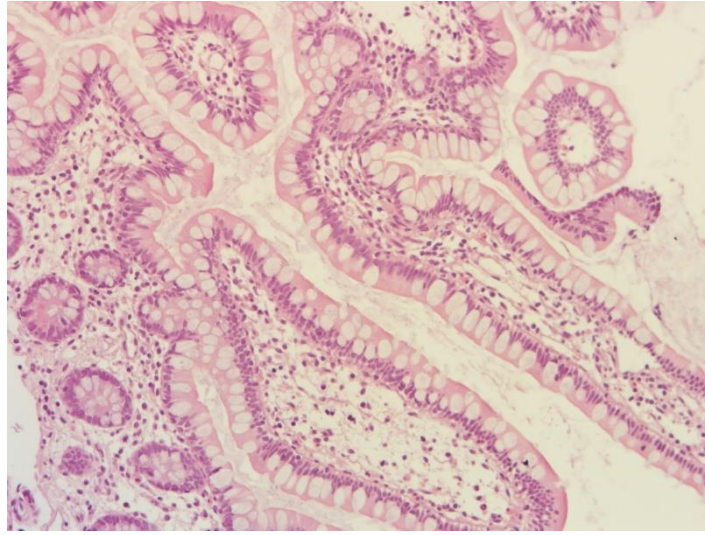
(Рисунок 9 б) и очаги повреждения покровного эпителия со скоплениями лейкоцитов (Рисунок 9 в). Заключение: Хронический очаговый активный эрозивный колит.



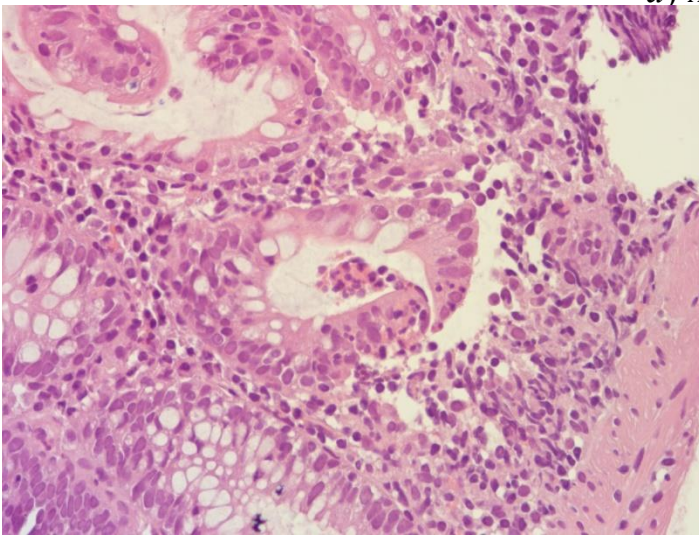
Рисунок 8 – Пациент Л., 14 лет. Мелкие (до 1-2 мм) эрозии, на фоне умеренно гиперемированной отечной слизистой оболочки толстой кишки. UCEIS 3

Биоптаты слизистой оболочки сигмовидной и прямой кишки. Покровный эпителий утолщен. На поверхности обнаруживаются скопления лейкоцитарного экссудата. Крипты распределены неравномерно, деформированы, плотность клеточного инфильтрата собственной пластинки диффузно повышена, в его составе обнаруживаются лейкоциты с формированием крипт-абсцессов (Рисунок 9 з). Обнаруживаются лимфоидные фолликулы (Рисунок 9 д).

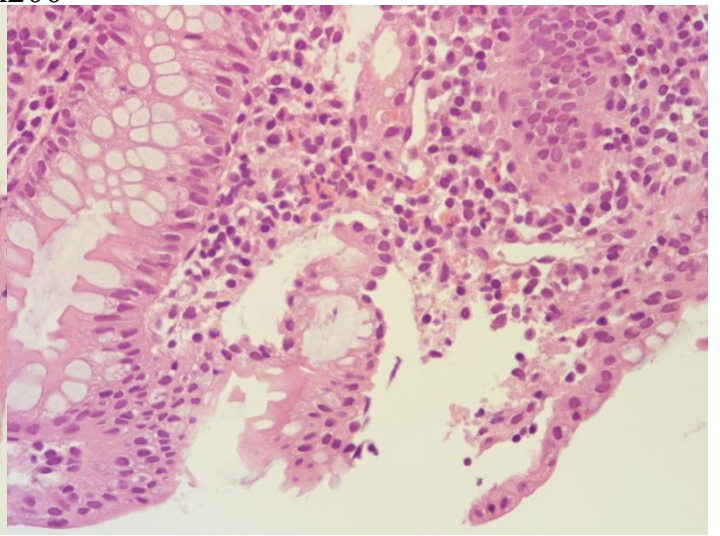
Заключение: хронический диффузный активный эрозивный проктосигмоидит. Морфологические изменения типичны для язвенного колита с умеренной активностью.



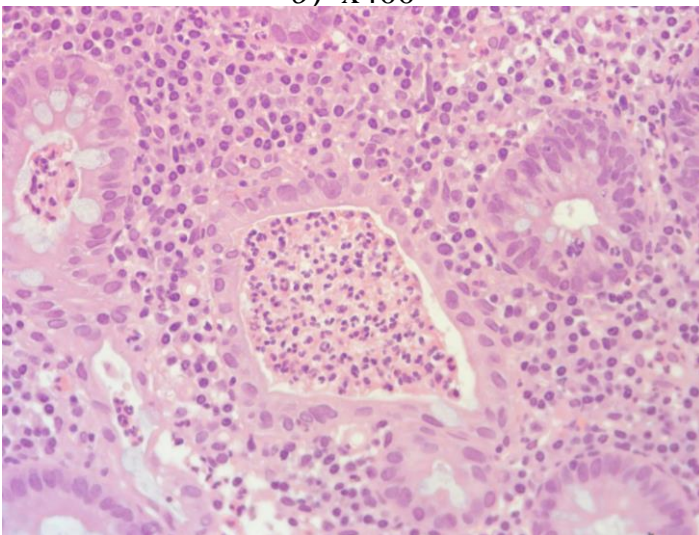
а) x200



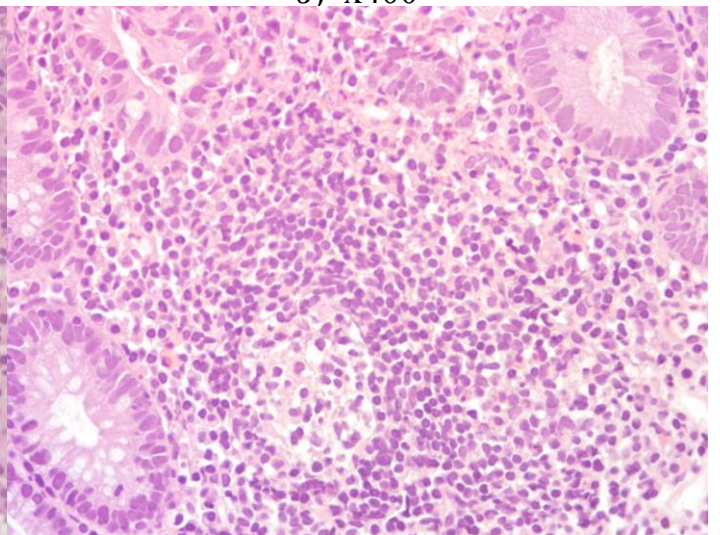
б) x400



в) x400



г) x400



д) x400

Рисунок 9 – Пациент Л., 14 лет. Микроскопическая картина: а) биопат слизистой оболочки подвздошной кишки; б), в) биоптаты слизистой оболочки толстой кишки; г), д) биоптаты слизистой оболочки сигмовидной и прямой кишки

На основании жалоб, осмотра, проведенного лабораторного и инструментального обследования выставлен диагноз: язвенный колит левосторонний среднетяжелое течение, PUCAI 40, обострение. Эзофагит. Хронический гастрит НР-, обострение. Хронический дуоденит, обострение. Функциональные нарушения желчевыводящих путей. Реактивные изменения поджелудочной железы. Дефицит холекальциферола.

За время госпитализации проведена терапия: панкреатин, мебеверин, лактулоза, месалазин 1,25 г 2 раза в день, пульс-терапия внутривенно метипреднизолон 250 мг № 5.

Амбулаторно рекомендовано: продолжить месалазин по 2,5 г в таблетках в сутки и 500 мг в свечах длительно.

Учитывая дефицит холекальциферола и снижение индекса омега-3 в крови назначен препарат витамина Д по 6000 МЕ в день 3 месяца, рыбий жир «Меллер» по 5 мл 1 раз в день в течение месяца.

Однако, родители ребенка в части приема витамина Д игнорировали назначения врача, посчитав назначения необоснованными. При повторном обследовании через 4 месяца констатировано нарастание жалоб, усиление болей в животе, учащение стула с примесью крови, повышение уровня фекального кальпротектина с 343,2 мг/кг до 548,9 мг/кг. Уровень витамина Д, суммарного (25-ОН, кальциферол) в сыворотке крови практически не изменился – 15,5 нг/мл.

При повторной госпитализации через 4 месяца.

Колоноскопия.

Осмотрена прямая, сигмовидная, ободочная, слепая и 10 см подвздошной кишки. В просвете подвздошной кишки жидкие каловые массы в умеренном количестве. Слизистая оболочка подвздошной кишки бледно-розовая, блестящая. Сосудистый рисунок четкий виден на всем протяжении, складки кишки эластичные, легко расправляются воздухом. Баугиниева заслонка в типичном месте, губовидной формы, смыкается полностью. Слизистая оболочка слепой и восходящей кишки бледно-розовая, с четким сосудистым рисунком, складки эластичные, не утолщенные. Слизистая оболочка поперечной, нисходящей,

сигмовидной и прямой кишки отечная, с яркой диффузной гиперемией, множественными язвами и эрозиями округлой и неправильной формы размером от 1-2 до 5 мм (Рисунок 10), сосудистый рисунок не определяется на всем протяжении. Складки утолщены, отечны. Наружный анальный сфинктер смыкается полностью. Заключение: левосторонний язвенный колит. Эндоскопическая картина соответствует ЯК умеренной степени активности; UCEIS 3.

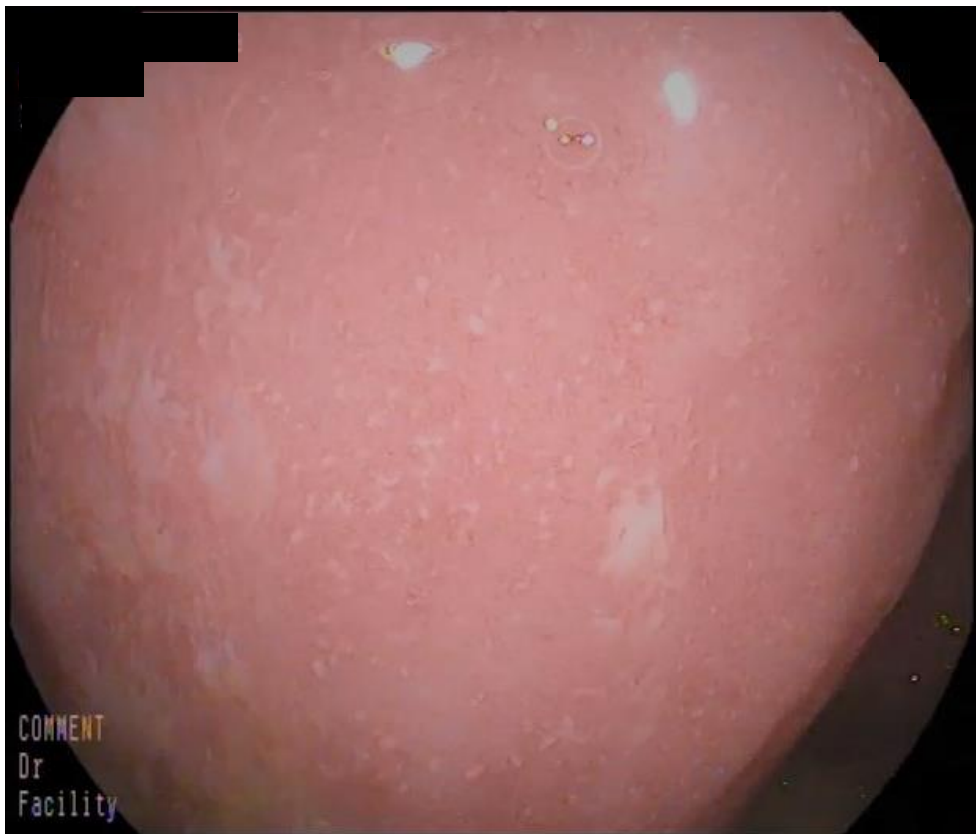


Рисунок 10 – Пациент Л., 14 лет. Множественные эрозивно-язвенные дефекты размером от 1-2 до 5 мм на фоне ярко гиперемированной отечной слизистой оболочки толстой кишки. UCEIS 3

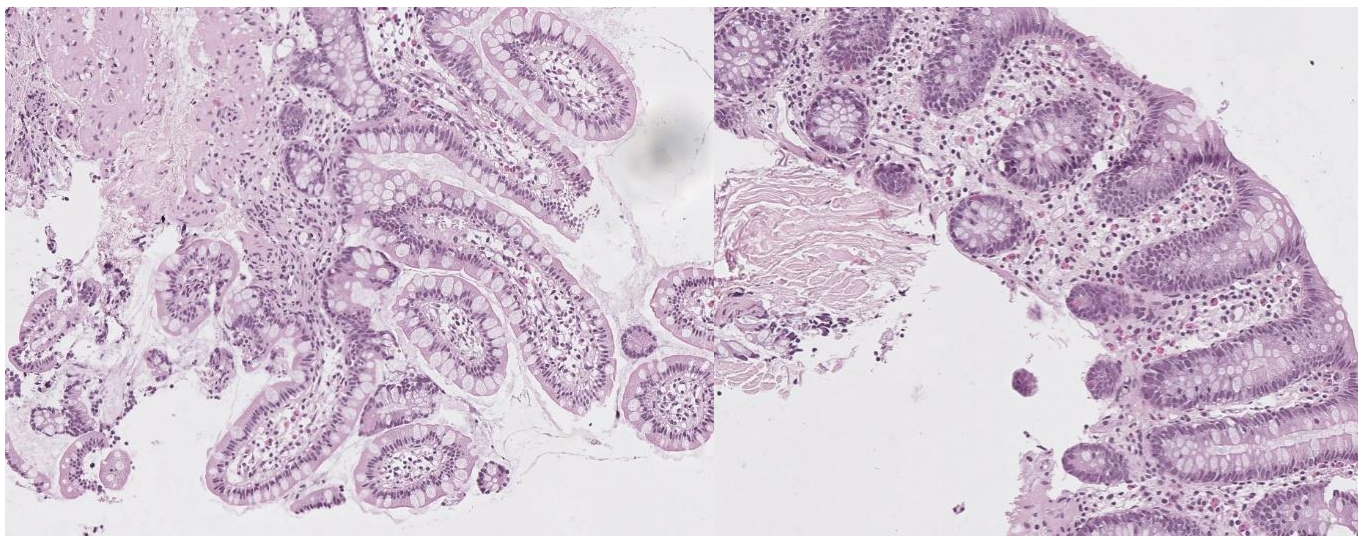
Морфологическое исследование.

Биоптат слизистой оболочки подвздошной кишки с сохранением пальцевидных ворсин. Эпителий ворсин без признаков повреждения. Крипты распределены равномерно, состав и плотность клеточного инфильтрата собственной пластинки не изменены. Биоптат слизистой оболочки толстой кишки с ровной поверхностью [27]. Крипты распределены равномерно, плотность

клеточного инфильтрата собственной пластинки не повышена, состав его не изменен (Рисунок 11 *а*).

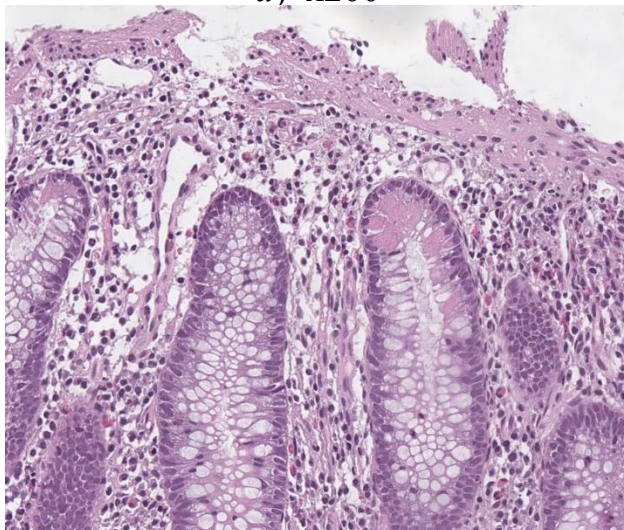
Биоптаты слизистой оболочки толстой кишки с неровной поверхностью (Рисунок 11 *б*).

Крипты распределены неравномерно, деформированы, в основании крипт обнаруживаются клетки Пенета (Рисунок 11 *в*), плотность клеточного инфильтрата собственной пластинки диффузно повышена, в его составе обнаруживаются лейкоциты (Рисунок 11 *г*). Обнаруживаются лимфоидные фолликулы.

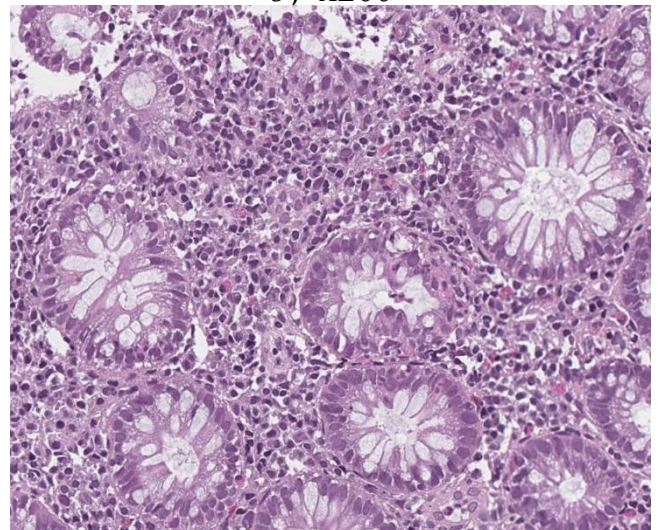


а) x200

б) x200



в) x400



г) x600

Рисунок 11 – Пациент Л., 14 лет. Микроскопическая картина: *а*) биоптат слизистой оболочки подвздошной кишки; *б*), *в*), *г*) биоптаты слизистой оболочки толстой кишки

Заключение: хронический диффузный активный колит с панетовской метаплазией и фооликулярной гиперплазией лимфоидной ткани. Морфологические изменения крайне подозрительны в отношении язвенного колита со слабой-умеренной гистологической активностью.

Учитывая результаты обследования и клиническую картину, клинический диагноз: язвенный колит левосторонний среднетяжелое течение, PUCAI 55, обострение. Решено повысить дозу месалазина до 3 г в сутки, добавить месалазин в форме ректальной пены 2 г.

В период третьей госпитализации, на фоне приема базисной терапии в сочетании с холекальциферолом и ПНЖК в рекомендованных дозах, у пациентки отмечается положительная динамика.

Данные лабораторного обследования.

Общий анализ крови: НВ 102 г/л; СОЭ 16 мм/ч.

Уровень фекального кальпротектина 98,2 мг/кг. Уровень витамина D, суммарного (25-ОН, кальциферол) в сыворотке крови – 32,9 нг/мл.

УЗИ органов брюшной полости.

Печень: правая доля 135 мм, левая доля 50 мм, I сегмент не увеличен. Структура сохранена. Контуры ровные, четкие. Паренхима однородная, средней эхогенности. Сосудистый рисунок подчеркнут. Край печени острый. Ствол портальной вены и основные ветви прослеживаются достоверно, просвет анэхогенный, диаметр ВВ 8 мм, не расширен. Внутривенные желчные протоки не расширены. Общий желчный проток не расширен.

Желчный пузырь: 68x25 мм, расправлен. Расположение типичное. Форма обычная. Контуры ровные, четкие. Стенки повышенной эхогенности, не утолщены. В просвете однородное анэхогенное содержимое.

Поджелудочная железа: 18x10x20 мм (возрастная норма 17x14x18 мм). Расположение типичное. Контуры ровные, четкие. Паренхима незначительно повышенной эхогенности, умеренно неоднородная. Вирсунгов проток – визуализируемые участки не расширены.

Селезенка: 90x40 мм – не увеличена. Расположение типичное. Контуры ровные, четкие. Паренхима однородная, средней эхогенности.

Желудок (натощак): определяется содержимое, незначительное; стенки пилорического отдела дифференцированы. Просвет привратника узкий.

Кишечник: визуализируемые участки не расширены, перистальтика несколько снижена направленная. В проекции сигмовидной кишки прослеживается неравномерное утолщение стенок (Рисунок 12). Признаков экстраорганных включений на момент осмотра не выявлено. Свободной жидкости в брюшной полости на момент осмотра не выявлено.

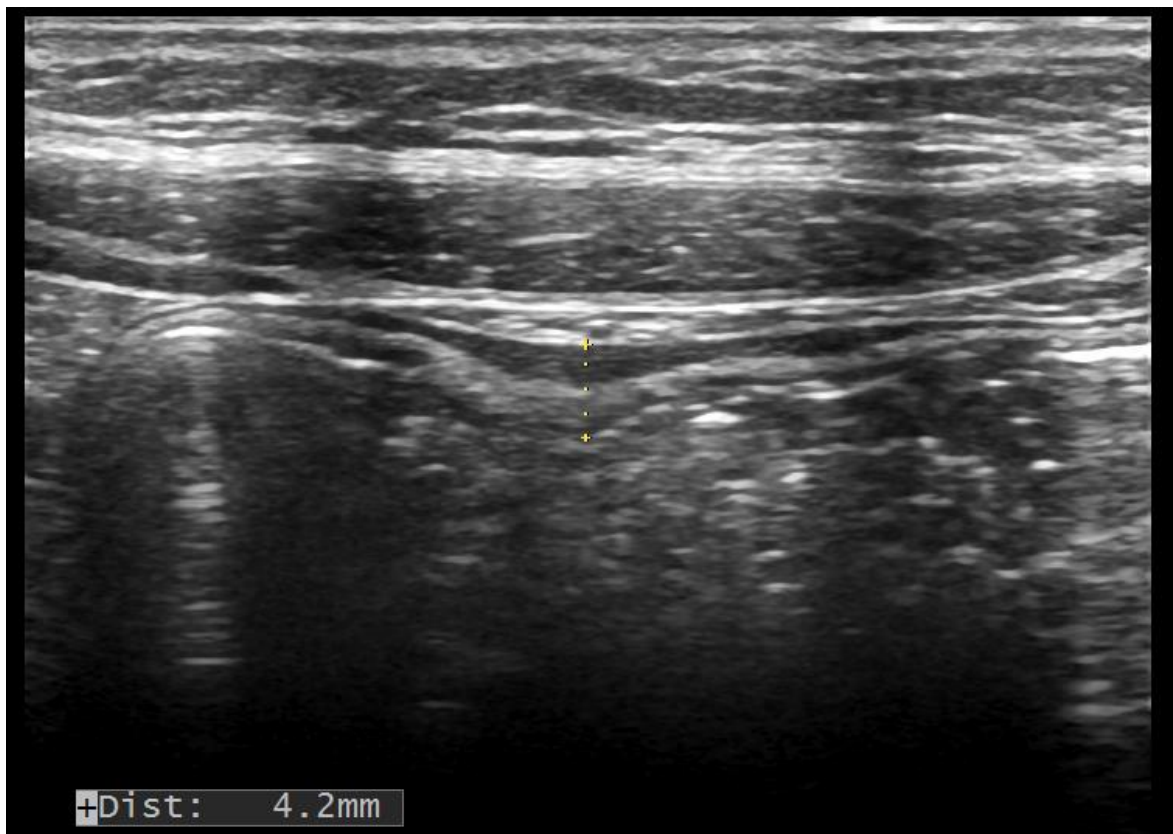


Рисунок 12 – Пациент Л., 14 лет: Эхопризнаки минимальных структурных изменения стенок сигмовидной кишки

Лимфатические узлы: мезентериальные л/у, множественные тах до 8 мм, пониженной эхогенности, правильной овальной формы, с ровным контуром, не спаянные между собой. Повышенное газонаполнение. Остальные группы на момент осмотра достоверно не визуализируются.

Заключение: на момент осмотра эхопризнаки уплотнения стенок желчного пузыря, реактивных изменений поджелудочной железы, минимальных

структурных изменений стенок толстой кишки, реактивных изменений мезентериальных лимфатических узлов.

Колоноскопия. Осмотрена прямая, сигмовидная, ободочная, слепая и 10 см подвздошной кишки. В просвете подвздошной кишки жидкие каловые массы в умеренном количестве. Слизистая оболочка подвздошной кишки бледно-розовая, блестящая. Сосудистый рисунок четкий виден на всем протяжении, складки кишки эластичные, легко расправляются воздухом. Баугиниева заслонка в типичном месте, губовидной формы, смыкается полностью. Слизистая оболочка слепой, ободочной кишки бледно-розовая, сосудистый рисунок четкий, виден на всем протяжении [27]. Складки эластичные, не утолщённые. Слизистая оболочка прямой и сигмовидной кишки неярко гиперемирована, шероховатая блестящая с множественными мелкими рассеянными крипт-абсцессами. Сосудистый рисунок смазан на всем протяжении. Складки утолщены, отечны. Просвет равномерный, соответствует отделам толстой кишки. Наружный анальный сфинктер смыкается полностью.

Заключение: эрозивный проктосигмоидит. Эндоскопическая картина соответствует ЯК минимальной степени активности. UCEIS 3 (Рисунок 13).



Рисунок 13 – Пациент Л., 14 лет. Крипт-абсцессы на фоне неярко гиперемированной слизистой оболочки сигмовидной кишки. UCEIS 3

Морфологическое исследование.

Биоптат слизистой оболочки подвздошной кишки с сохранением пальцевидных ворсин. Эпителий ворсин без признаков повреждения. Крипты распределены равномерно, состав и плотность клеточного инфильтрата собственной пластинки не изменены (Рисунок 14 а).

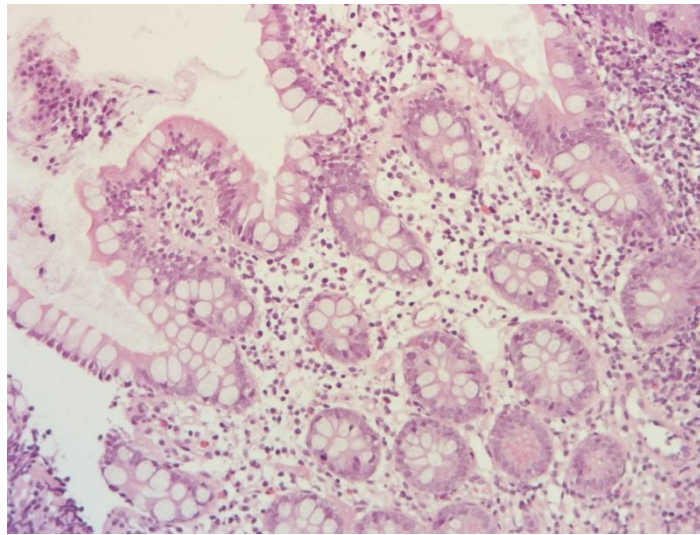
Биоптат слизистой оболочки толстой кишки с ровной поверхностью. Крипты распределены равномерно, плотность клеточного инфильтрата собственной пластинки не повышена, состав его не изменен (Рисунок 14 б).

Биоптат слизистой оболочки прямой кишки с неровной поверхностью. Крипты распределены равномерно, деформированы, плотность клеточного инфильтрата собственной пластинки диффузно повышена, в его составе обнаруживаются лейкоциты (Рисунок 14 в). Мелкие участки сегментарных некрозов стенок крипт (Рисунок 14 г). Обнаруживаются лимфоидные скопления (Рисунок 14 д). Хронический диффузный активный эрозивный колит.

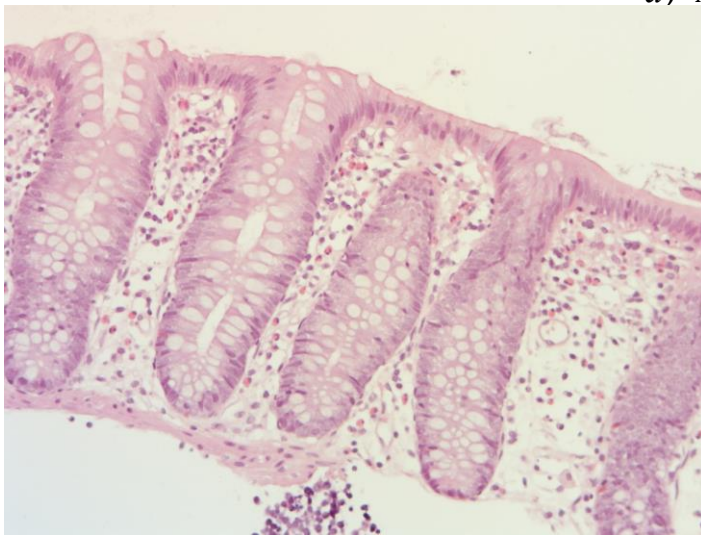
Морфологические изменения крайне подозрительны в отношении язвенного колита с умеренной гистологической активностью.

Диагноз: ЯК левосторонний среднетяжелое течение, PUCAI 20. Лечение: Месалазин 3 г/сут per os + 2 г per rectum (1месяц). Холекальциферол 1000МЕ/сут.

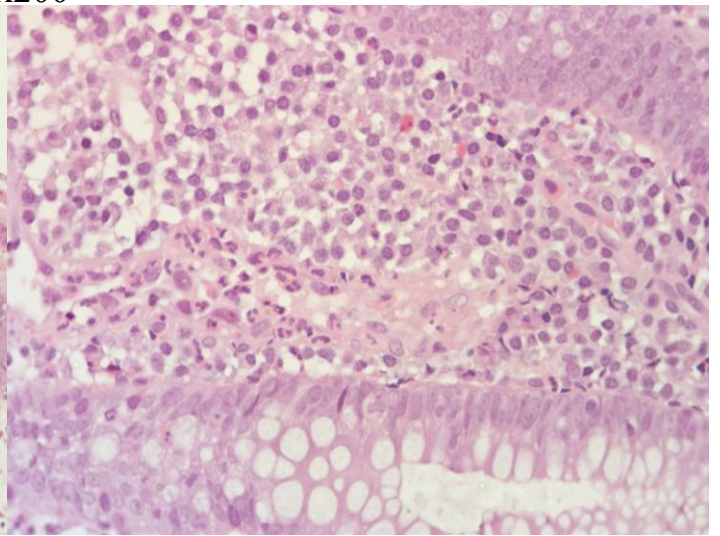
Приведенный пример демонстрирует, что на фоне дефицита холекальциферола у ребенка отмечалась торпидность к проводимой терапии ВЗК (Рисунок 15), что привело к ухудшению состояния, необходимости увеличения дозы 5-АСК.



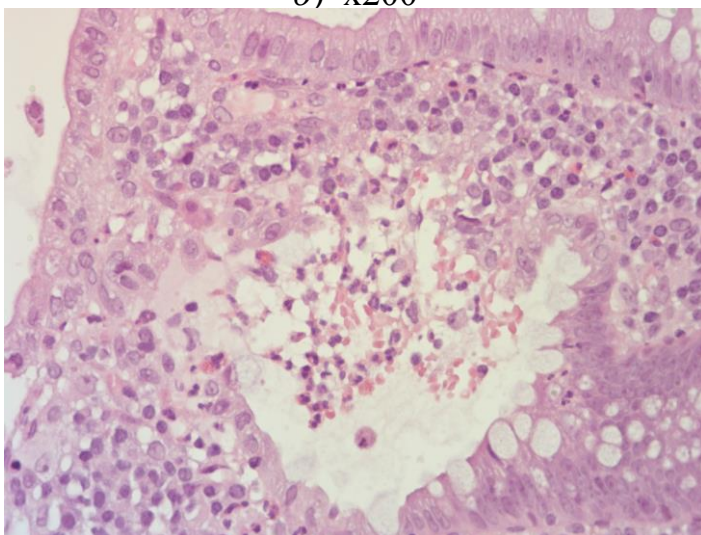
а) x200



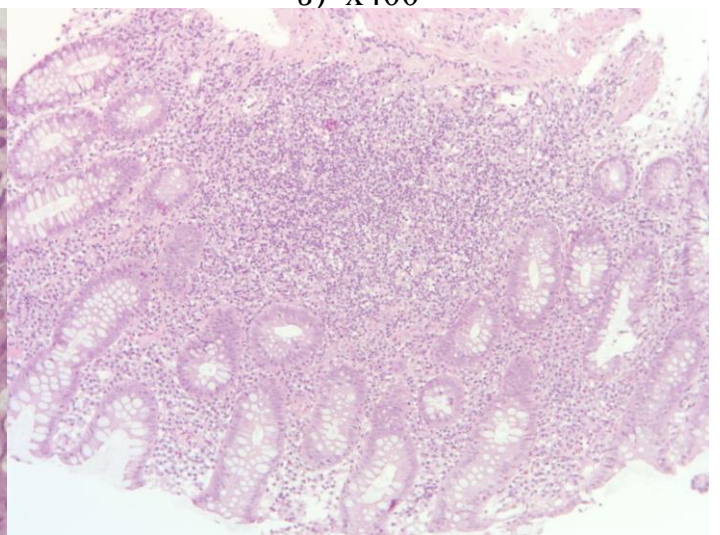
б) x200



е) x400



з) x400



д) x100

Рисунок 14 – Пациент Л., 14 лет. Микроскопическая картина: а) биоптат слизистой оболочки подвздошной кишки; б) биоптаты слизистой оболочки толстой кишки; в), з), д) биоптат слизистой оболочки прямой кишки

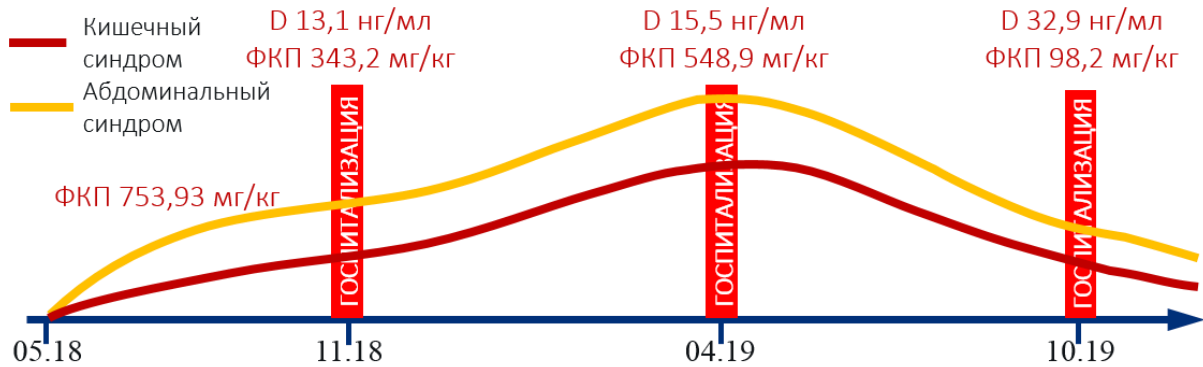


Рисунок 15 – Пациент Л., 14 лет. Течение ЯК при различном уровне витамина D в крови

Очевидно, что нормализация витамин D-статуса путем включения его в комплексную терапию ВЗК должна повысить эффективность ведения таких больных.

3.2. Клинико-лабораторная эффективность включения в комплексную терапию ВЗК у детей холекальциферола и полиненасыщенных жирных кислот

Для проверки гипотезы об эффективности применения витамина D в комплексной терапии обострений ВЗК нами при поступлении все дети были рандомизировано распределены на равные по численности подгруппы, получавшие и не получавшие препарат витамина D₃. Витамин D₃ дети получали в соответствии Национальной программой «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [22].

Доза препарата назначалась исходя из уровня обеспеченности холекальциферолом – при оптимальном уровне назначалась профилактическая доза 1000 – 1500 ед в зависимости от возраста ребенка, при недостаточности и дефиците от 2000 до 4000 ед. Параллельно с холекальциферолом дети получали полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) (рыбий жир Mollers®) в суточной дозе 5 мл, содержащей омега-3 жирные кислоты 1,2 г и витамин D 10 мкг (400МЕ). Продолжительность курса составила 6 месяцев с контролем индекса омега-3 через 6 месяцев и уровня холекальциферола через месяц и 6 месяцев с коррекцией дозы в зависимости от полученного результата.

Нами проанализирована динамика изменения уровня витамина D и индекса омега-3 в сыворотке крови детей с ВЗК и изменение доли детей с дефицитным статусом по холекальциферолу на фоне приема комплекса препарата витамина D и ПНЖК через 1 и 6 месяцев. Выявлено, что прием препаратов в течение 1 месяца не приводит к достоверному повышению содержания витамина D в крови, только к 6 месяцу приема лечебно-профилактического комплекса мы констатировали его достоверное повышение ($p < 0,05$) (Рисунок 16).

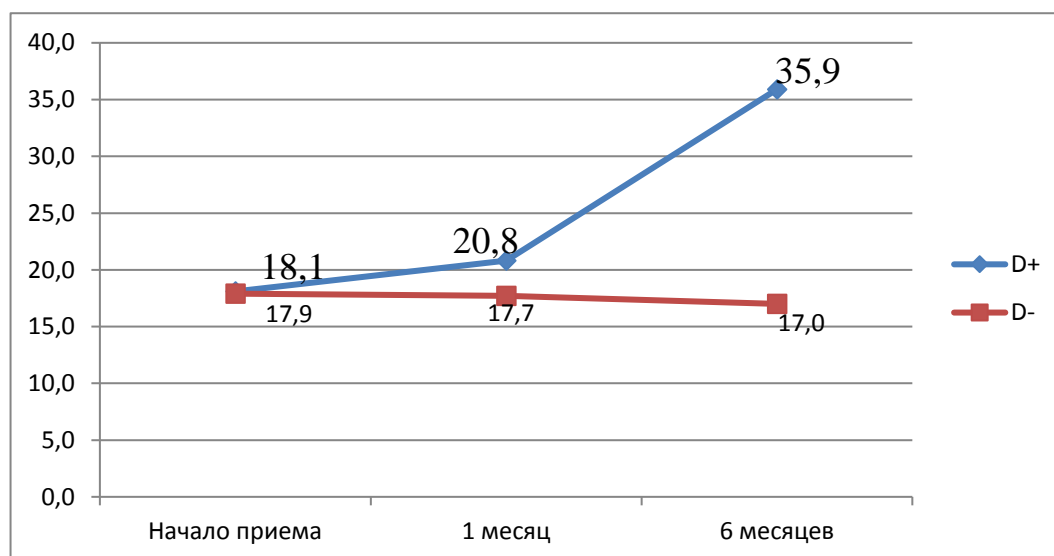


Рисунок 16 – Динамика содержания холекальциферола в крови (нг/мл) детей с ВЗК принимавших (D+) и не принимавших (D-) комплекс препарата витамина D и ПНЖК в течение 6 месяцев

Так же по нашим данным через 6 месяцев приема комплекса ПНЖК отмечалось повышение индекса омега-3 до уровня, сопоставимого с группой сравнения детей $7,16 \pm 2,31\%$, в подгруппе детей с ВЗК, не получавших препарат витамина D и рыбий жир отмечено некоторое снижение индекса ($4,71 \pm 2,08\%$) по сравнению с исходным показателем.

Кроме этого, в подгруппе, принимавшей комплекс в течение 6 месяцев достоверно уменьшилась доля детей с дефицитным статусом по холекальциферолу (с $75,9\%$; 95% ДИ $64,5-87,3\%$; до $16,7\%$; 95% ДИ $6,8-26,6\%$), среди не принимавших комплекс доля детей с дефицитом витамина D незначительно повысилась (с $72,2\%$; 95% ДИ $60,3-84,1\%$ до $79,6\%$; 95% ДИ $68,9-90,3\%$, $p > 0,05$) (Рисунок 17).

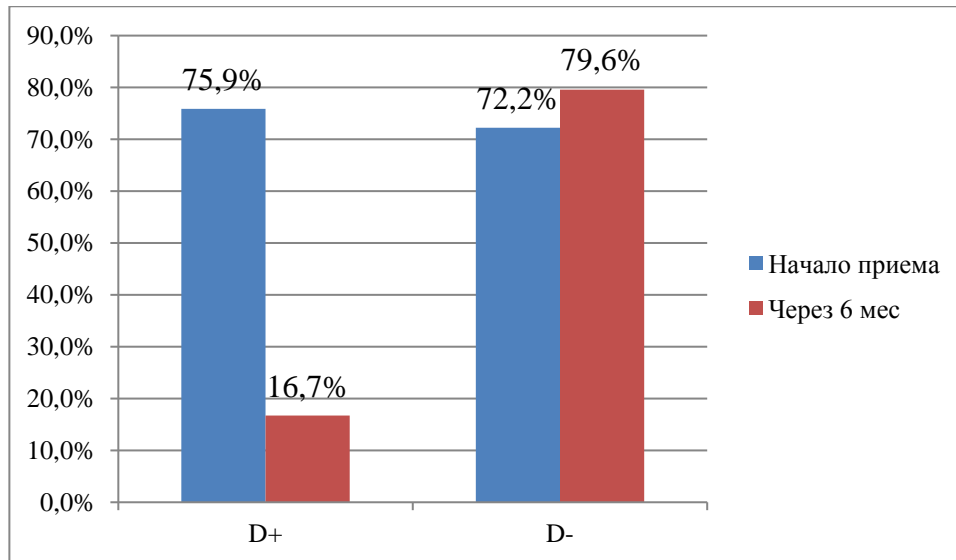


Рисунок 17 – Динамика доли детей с ВЗК, имевших дефицит витамина D за 6 месяцев приема комплекса препарата витамина D и ПНЖК (D+) и не принимавших комплекс (D-)

Нами установлено, что у большинства детей всех подгрупп в ходе комплексного лечения отмечалась положительная динамика за счет купирования основной симптоматики и снижения индексов активности ЯК и БК (Рисунок 18). При этом через месяц после начала терапии различия между подгруппами детей по индексам активности не были достоверными, а спустя 6 месяцев мы отметили достоверное различие по индексу PUCAI $15,09 \pm 3,92$ (подгруппа D+) и $24,23 \pm 5,41$ (подгруппа D-) балла, по индексу PCDAI $14,12 \pm 4,06$ (подгруппа D+) и $21,28 \pm 4,87$ (подгруппа D-) ($p < 0,05$ в обоих случаях).

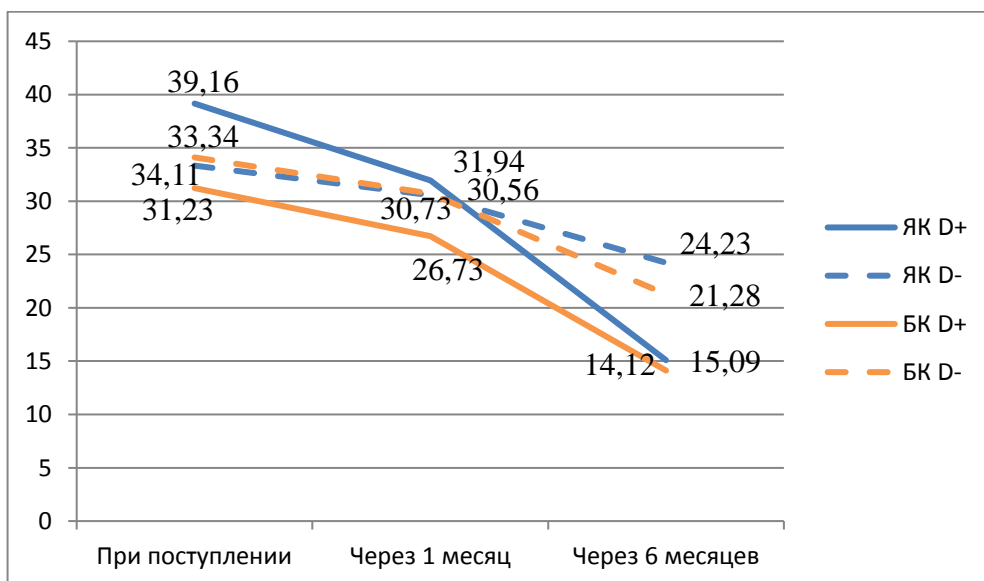


Рисунок 18 – Динамика индекса PUCAI при ЯК и PCDAI при БК у детей, в зависимости от включения в состав комплексной терапии витамина D₃ и ПНЖК

Целесообразность и эффективность применения препаратов витамина D в составе комплексной терапии ВЗК демонстрируется на следующем примере.

Клинический случай 2.

Пациент М., 17 лет поступил в УДКБ Сеченовского Университета с жалобами на боли в животе, метеоризм, вздутие, неустойчивый стул (склонность к запорам, эпизоды разжиженного стула).

Анамнез жизни: беременность и роды протекали без патологии, вес при рождении 3500 г рост 52 см. Раннее психомоторное развитие без особенностей.

Перенесенные заболевания: в период новорожденности конъюгационная желтуха; перинатальное поражение ЦНС, в 7 лет – закрытая черепно-мозговая травма.

Наследственность отягощена по сахарному диабету II типа, желчнокаменной болезни, инфаркту миокарда, подагре.

Аллергологический анамнез не отягощен.

При осмотре рост 175 см, вес 65 кг, ИМТ 21,24 (норма). Кожные покровы бледно-розовые, с угревой сыпью. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД в 20 мин. Тоны сердца звучные, ритмичные ЧСС 70 уд/мин, АД 110/75 мм. рт. ст.

Язык обложен белым налетом, афта на внутренней поверхности верхней губы. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии, точках Кера и Кача.

Лабораторные показатели без патологии.

Ректороманоскопия: эрозия анального канала, явления проктита.

ЭГДС: явления неэрозивного эзофагита, недостаточность кардии, антральный очаговый гастрит *H. pylori* – ассоциированный. Мелкие (до 2 мм) эрозии антрального отдела желудка в стадии обострения (Рисунок 19).

УЗИ органов брюшной полости.

Эхопризнаки реактивных изменений поджелудочной железы, уплотнения стенок желчного пузыря, дисхолии.



Рисунок 19 – Пациент М., 17 лет. Мелкие (до 2 мм) эрозии антрального отдела в стадии обострения

Выставлен клинический диагноз: рефлюкс-эзофагит. Эрозивный гастрит, ассоциированный с хеликобактером. Хронический дуоденит, обострение. Эрозивный проктит (эрозия ануса). Функциональные нарушения желчевыводящих путей. Билиарный сладж. Вторичные изменения поджелудочной железы.

При повторной госпитализации в 17 лет и 6 месяцев.

Жалобы на боли в животе, диспептические изменения, примесь крови в стуле, эпизоды учащенного стула, слабость.

Данные лабораторного обследования.

Общий анализ крови: лейкоциты $5,06 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроциты $6,07 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 169 г/л, тромбоциты $188 \cdot 10^9/\text{л}$, цветовой показатель 0,84, базофилы 0,5 %, эозинофилы 1,9 %, лимфоциты 21,1 %, моноциты 6 %, СОЭ 3 мм/ч.

Биохимический анализ крови: ИГ А 1,45 г/л; ИГ М 0,93 г/л; АЛТ 17 ед/л; амилаза 34,8 ед/л; АСТ 20 ед/л; белок общий 70,7 г/л; билирубин общий 18,8 мкмоль/л; билирубин прямой 5,4 мкмоль/л; глюкоза 4,2 ммоль/л; железо

26,8 мкмоль/л; калий: 4,6 ммоль/л; кальций: 2,31 ммоль/л; креатинин 100,2 мкмоль/л; натрий 143 ммоль/л; фосфор 1,31 ммоль/л; хлор 107 ммоль/л; холестерин 5,08 ммоль/л; щелочная фосфатаза 212 ед/л;

Витамин D, суммарный (25-ОН, кальциферол) в сыворотке крови 12,5 нг/мл; индекс омега-3 4,03 %, фекальный кальпротектин 257,85 мг/кг.

Антитела к кишечным инфекциям – отрицательные.

УЗИ органов брюшной полости.

Печень: правая доля 147 мм (норма), левая доля 64 мм, I сегмент не увеличен. Структура сохранена. Контуры ровные, четкие. Паренхима однородная, средней эхогенности. Сосудистый рисунок усилен. Край печени острый. Ствол портальной вены и основные ветви прослеживаются достоверно, просвет анэхогенный, не дилатированы, диаметр ВВ 10 мм, стенки повышенной эхогенности, не утолщены. Внутривенные желчные протоки не расширены. Общий желчный проток не расширен. Околочечное пространство без особенностей.

Желчный пузырь: 81x28 мм, расправлен. Расположение типичное. Форма обычная. Контуры ровные, четкие. Стенки повышенной эхогенности, 2 мм утолщены. В просвете - линейные гиперэхогенные включения при перемене положения тела.

Поджелудочная железа: 18x11x22 мм (возрастная норма 18x14x20 мм). Расположение типичное. Контуры ровные, четкие. Паренхима умеренно повышенной эхогенности, неоднородная, за счет множественных линейных гиперэхогенных сигналов. Вирсунгов проток – визуализируемые участки не расширены.

Селезенка: 143x50 мм. Коэффициент массы селезенки – 5,3 (норма 2-4). Расположение типичное. Контуры ровные, четкие. Паренхима однородная, средней эхогенности. Включения не обнаружены. Вена селезенки расширена до 10 мм.

Желудок (натощак): стенки пилорического отдела дифференцированы. Просвет привратника широкий, содержимое в желудке определяется, умеренное количество.

Кишечник: визуализируемые участки не расширены, перистальтика удовлетворительная, направленная. Отмечается повышение эхогенности, снижение дифференцировки слоев, утолщение стенки подвздошной кишки. Внутренний контур неровный. При ЦДК кровотоков умеренно усилен (Рисунок 20). Признаков экстраорганных включений на момент осмотра не выявлено. Свободной жидкости в брюшной полости на момент осмотра не выявлено.

Лимфатические узлы: на момент осмотра умеренное кол-во, максимальными размерами до 12 мм.

Заключение: эхопризнаки умеренного увеличения селезенки, реактивных изменений поджелудочной железы, диффузных изменений стенок желчного пузыря, дисхолии, умеренного количества жидкостного содержимого в желудке натощак, структурных изменений стенок подвздошной кишки.



Рисунок 20 – Пациент М., 17 лет. Эхопризнаки структурных изменений стенок подвздошной кишки

Ректороманоскопия: явления катарального сфинктерита.

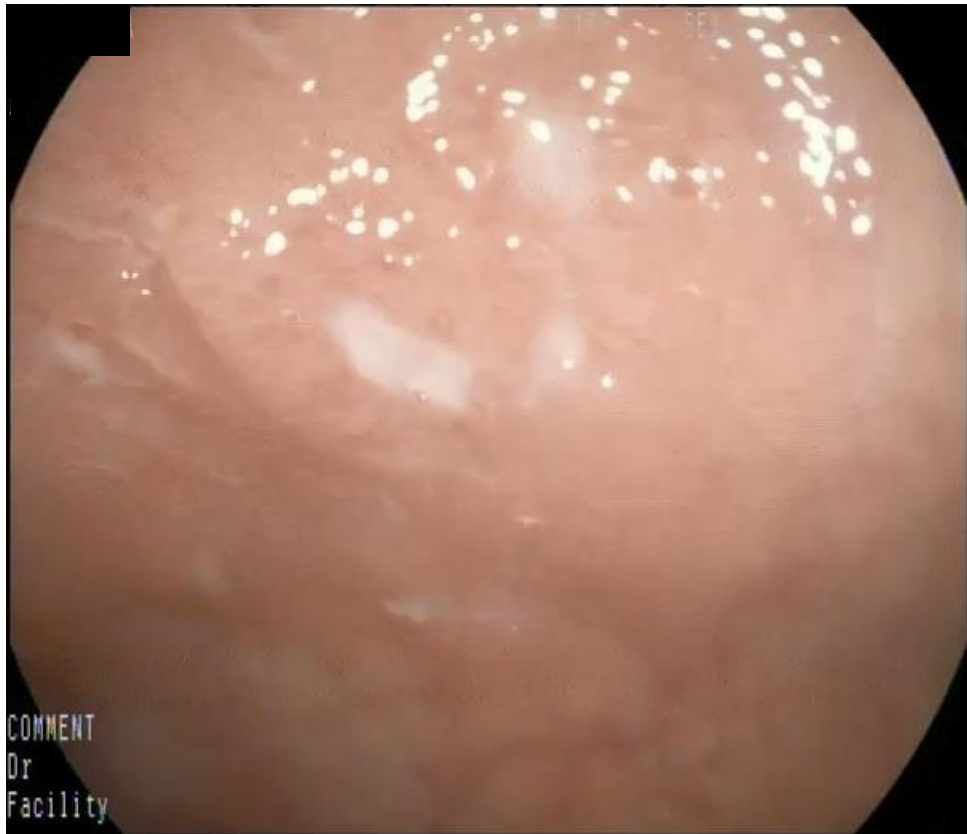
Колоноскопия.

Осмотрена прямая, сигмовидная, ободочная, слепая и 10 см подвздошной кишки. В просвете подвздошной кишки помарки тонкокишечного содержимого. Слизистая оболочка подвздошной кишки очагово гиперемирована, отечная с множественными сгруппированными язвенными дефектами неправильной и округлой формы, до 2-3 мм, с подрытыми краями, белесоватым фибрином в дне и венчиком гиперемии (Рисунок 21 а). Сосудистый рисунок очагово не определяется, фрагментирован, складки утолщены, отечны. Баугиниева заслонка в типичном месте, губовидной формы, смыкается полностью, с немногочисленными язвенными дефектами округлой формы размером до 1-2 мм с белесоватым фибрином в дне и венчиком гиперемии (Рисунок 21 б). Слизистая оболочка слепой, ободочной, сигмовидной и прямой кишки бледно-розовая, сосудистый рисунок четкий, виден на всем протяжении. Складки эластичные, не утолщенные. Просвет равномерный, соответствует отделам толстой кишки. Наружный анальный сфинктер смыкается полностью.

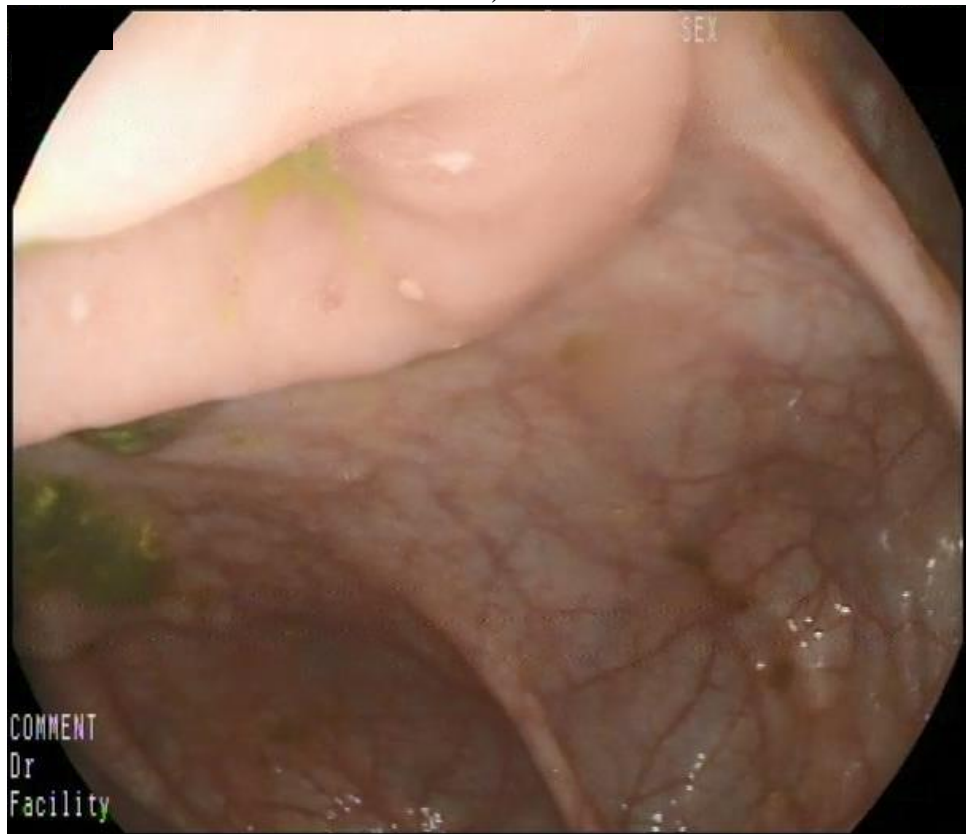
Заключение. Эрозивный илеит. Эрозивный баугинит. Эндоскопическая картина может соответствовать болезни Крона умеренной степени активности. SES-CD 7(4-3-0-0-0).

Морфологическое исследование.

Биоптат слизистой оболочки подвздошной кишки с сохранением высоких ворсин. Ворсины частично деформированы. Покровный эпителий с высоким содержанием бокаловидных клеток. В собственной пластинке отмечается неравномерная плотность клеточного инфильтрата, крупные лимфоидные скопления (Рисунок 22 а).



a)

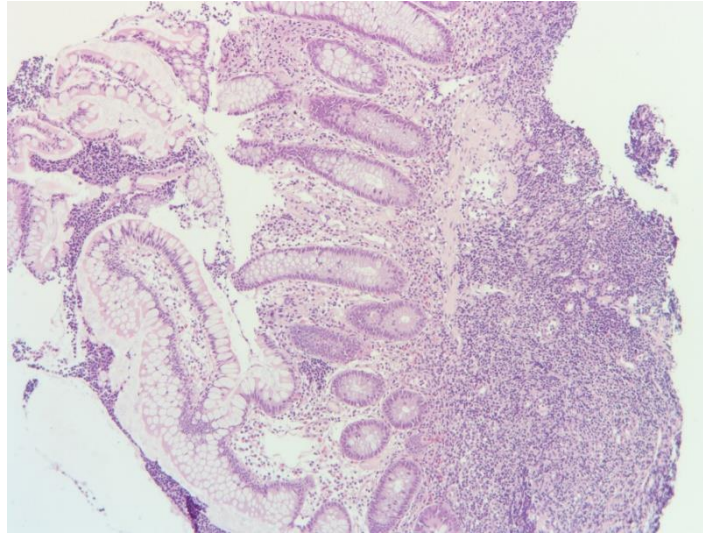


б)

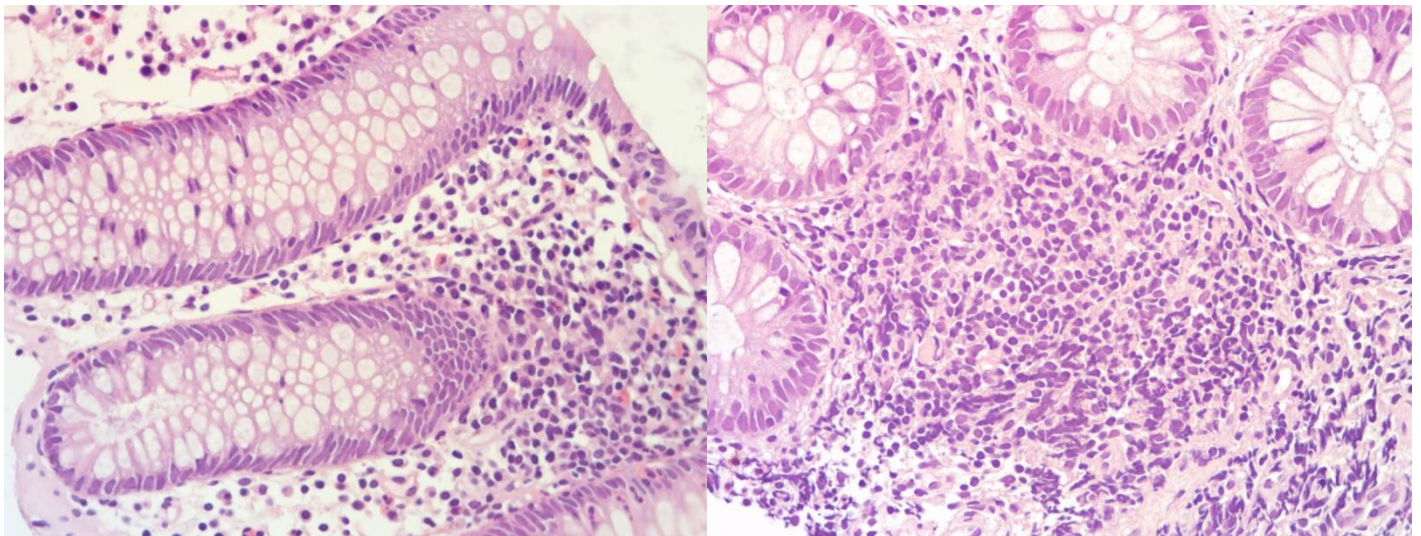
Рисунок 21 – Пациент М., 17 лет. Эндоскопическая картина: а) небольшие сгруппированные язвенные дефекты терминального отдела подвздошной кишки. SES-CD 7; б) немногочисленные мелкие язвенные дефекты слизистой оболочки баугиниевой заслонки. SES-CD 7

Биоптаты слизистой оболочки толстой кишки с ровной поверхностью. Крипты распределены равномерно, состав клеточного инфильтрата собственной пластинки не изменен, плотность его не повышена (Рисунок 22 б). В собственной пластинке обнаруживаются мелкие лимфоидные скопления (Рисунок 21 в)

Заключение: Хронический очаговый активный илеит. Структурных и воспалительных изменений в исследованных биоптатах толстой кишки не обнаружено.



а)



б)

в)

Рисунок 22 – Пациент М., 17 лет. Микроскопическая картина: а) биоптат слизистой оболочки подвздошной кишки; б), в) биоптаты слизистой оболочки толстой кишки

ЭГДС.

Пищевод: просвет свободно проходим, в просвете небольшое количество пенистой слюны. Слизистая оболочка гиперемирована в нижней трети. Сосудистый рисунок смазан в нижней трети. Кардия смыкается полностью, кардио-эзофагеальный пролапс.

Желудок – в просвете небольшое количество мутной слизи. Складки утолщены, отечны, эластичность их снижена. Слизистая оболочка антрального отдела очагово гиперемирована, отёчна, с единичными эрозиями и язвенным дефектом размером до 2-3 мм, неправильной округлой формы с белесоватым фибрином в дне и венчиком гиперемии (Рисунок 23). Привратник смыкается. Луковица двенадцатиперстной кишки – средних размеров; слизистая оболочка рыхлая, пастозная. Постбульбарные отделы – в просвете небольшое количество желтой желчи, слизистая оболочка, гиперемирована, складки утолщены, отечны; БДС не визуализируется. Заключение: Антральный эрозивно-язвенный гастрит.



Рисунок 23 – Пациент М., 17 лет. Единичные небольшие (до 2-3 мм) эрозии и язвенный дефект антрального отдела желудка

Морфологическое исследование.

Хронический активный эрозивный гастрит тела желудка (Рисунок 24 а, б).

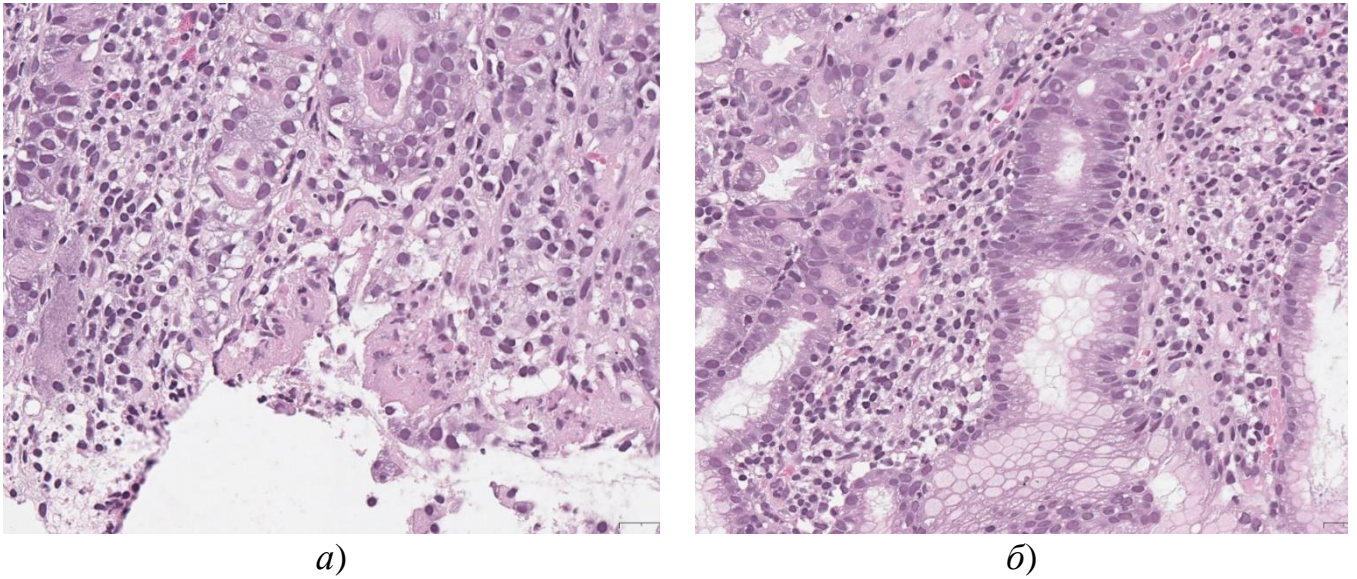


Рисунок 24 – Пациент М., 17 лет. Микроскопическая картина: а) острая эрозия тела желудка; б) высокая активность; скопление лейкоцитов

Клинический диагноз: Болезнь Крона с поражением СО полости рта, желудка, терминального отдела подвздошной кишки, баугиниевой заслонки, обострение (PCDAI 47 б). Афтозно-язвенный стоматит. Эрозивно-язвенный гастрит. Эрозивно-язвенный илеит. Эрозивный баугинит. Рефлюкс-эзофагит. Гемангиома VII I сегмента печени. Хронический бескаменный холецистит. Реактивные изменения поджелудочной железы.

Лечение: Месалазин 3 г/сут. Пантопразол+Магния гидроксид, Холекальциферол 6000 МЕ/сут, Омега-3 по 5 мл ежедневно.

При повторной госпитализации в 17 лет 11 месяцев.

Жалобы на редкие боли в животе, однократный эпизод примеси крови в стуле.

Лабораторные исследования: общий и биохимический анализы крови - без патологии. СРБ - норма. Витамин D, суммарный (25-ОН, кальциферол) в сыворотке крови 62,1 нг/мл; фекальный кальпротектин 44,98 мг/кг (N до 50 мг/кг).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Печень: правая доля 130 мм, левая доля 70 мм, I сегмент не увеличен. Структура сохранена. Контуры ровные, четкие. Паренхима однородная, средней

эхогенности. Сосудистый рисунок усилен. Край печени острый. Ствол портальной вены и основные ветви прослеживаются достоверно, просвет анэхогенный, не дилатированы, диаметр ВВ 9 мм, стенки повышенной эхогенности не утолщены. Внутривенные желчные протоки не расширены. Общий желчный проток не расширен. Околопеченочное пространство без особенностей.

Желчный пузырь: 74x22 мм, расправлен. Расположение типичное. Форма обычная. Контуры ровные, четкие. Стенки повышенной эхогенности, не утолщены. В просвете анэхогенное содержимое с единичными мелкими гиперэхогенными сигналами при перемене положения тела.

Поджелудочная железа: 17x12x20 мм (возрастная норма 18x14x20 мм). Расположение типичное. Контуры ровные, четкие. Паренхима средней эхогенности, неоднородная, за счет множественных эхопозитивных линейных сигналов. Вирсунгов проток – визуализируемые участки не расширены.

Селезенка: 126x50 мм. Коэффициент массы селезенки – 4,0 (норма 2-4). Расположение типичное. Контуры ровные, четкие. Паренхима однородная, средней эхогенности. Включения не обнаружены.

Желудок (натощак): стенки пилорического отдела дифференцированы. Просвет привратника широкий, содержимое в желудке определяется, умеренное количество.

Кишечник: визуализируемые участки не расширены, стенки тонкие, перистальтика удовлетворительная, направленная (Рисунок 25). Признаков экстраорганных включений на момент осмотра не выявлено. Свободной жидкости в брюшной полости на момент осмотра не выявлено. Повышенное газообразование.

Лимфатические узлы: на момент осмотра достоверно не визуализируются.

Заключение: эхопризнаки реактивных изменений поджелудочной железы, уплотнения стенок желчного пузыря, жидкостного содержимого в желудке натощак.



Рисунок 25 – Пациент М., 17 лет. Неизмененные стенки подвздошной кишки ЭГДС.

Пищевод – просвет свободно проходим, в просвете небольшое количество пенистой слюны. Слизистая оболочка бледно-розовая. Сосудистый рисунок виден на всем протяжении. Кардия смыкается полностью. Желудок – в просвете небольшое количество мутной слизи. Складки утолщены, отечны, эластичность их снижена. Слизистая оболочка с мелкоочаговой гиперемией в фундальном и антральном отделе. Привратник смыкается полностью. Луковица двенадцатиперстной кишки – средних размеров; слизистая оболочка рыхлая, пастозная. Постбульбарные отделы – в просвете небольшое количество желтой желчи, слизистая оболочка, гиперемирована, складки утолщены, отечны; БДС не визуализируется. Заключение: распространенный гастрит НР ассоциированный; бульбит (Рисунок 26).

Колоноскопия.

Осмотрена прямая, сигмовидная, ободочная, слепая и 10 см подвздошной кишки. В просвете подвздошной кишки жидкие каловые массы в умеренном количестве. Слизистая оболочка подвздошной кишки бледно-розовая, блестящая.

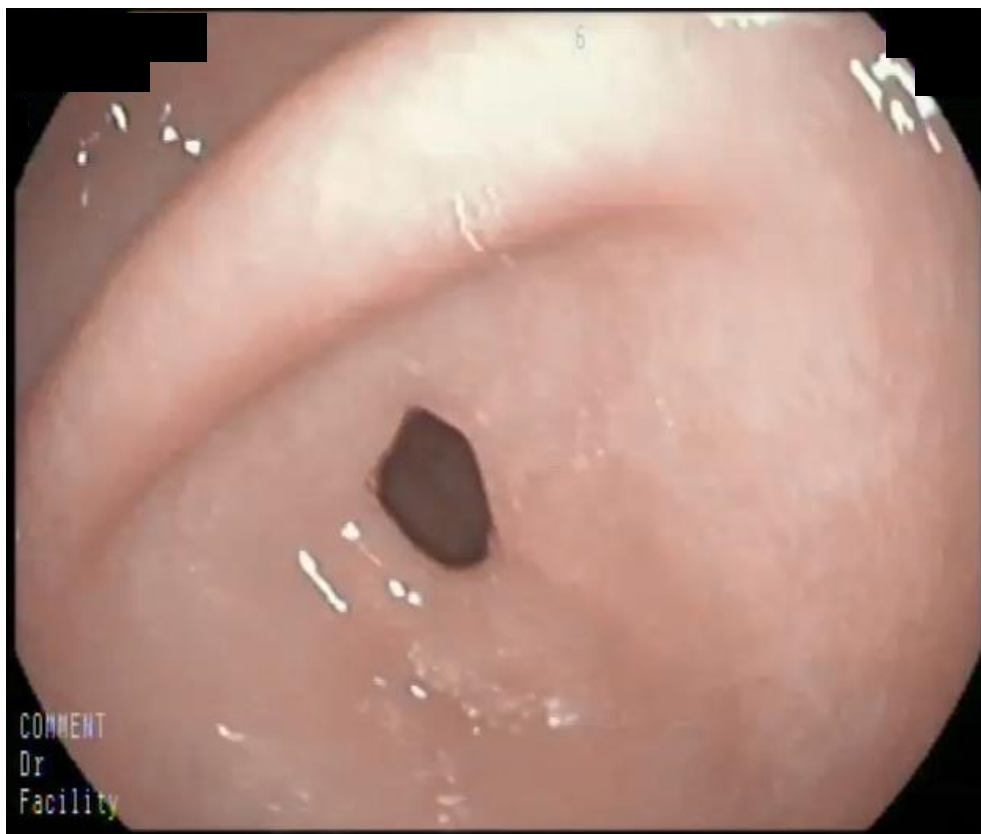


Рисунок 26 – Пациент М., 17 лет. Антральный поверхностный гастрит

Сосудистый рисунок четкий виден на всем протяжении, складки кишки эластичные, легко расправляются воздухом. Баугиниева заслонка в типичном месте, губовидной формы, смыкается полностью. Слизистая оболочка слепой, ободочной, сигмовидной и прямой кишки бледно-розовая, сосудистый рисунок четкий, виден на всем протяжении [27]. Складки эластичные, не утолщенные. Просвет равномерный, соответствует отделам толстой кишки. Наружный анальный сфинктер смыкается полностью. Заключение: эндоскопическая картина соответствует болезни Крона в стадии ремиссии; SES-CD 0 (Рисунок 27).

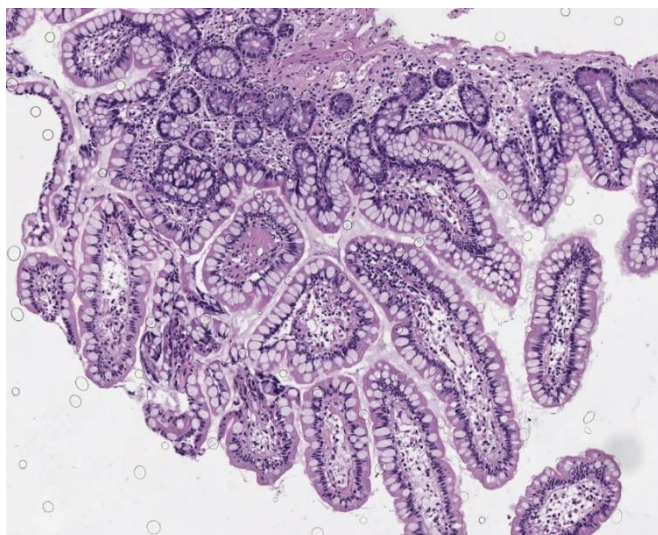


Рисунок 27 – Пациент М., 17 лет. Слизистая оболочка подвздошной кишки на фоне ремиссии БК; SES-CD 0

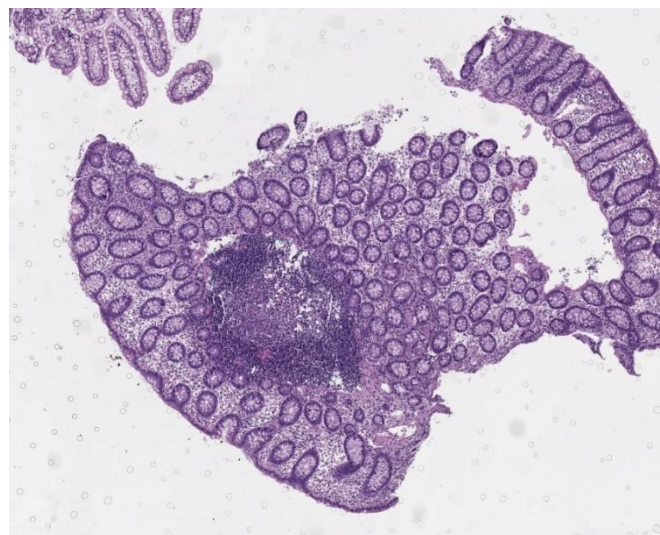
Морфологическое исследование.

Биоптат слизистой оболочки подвздошной кишки с сохранением пальцевидных ворсин. Эпителий ворсин без признаков повреждения. Крипты распределены равномерно, состав и плотность клеточного инфильтрата собственной пластинки не изменены (Рисунок 28 *a*).

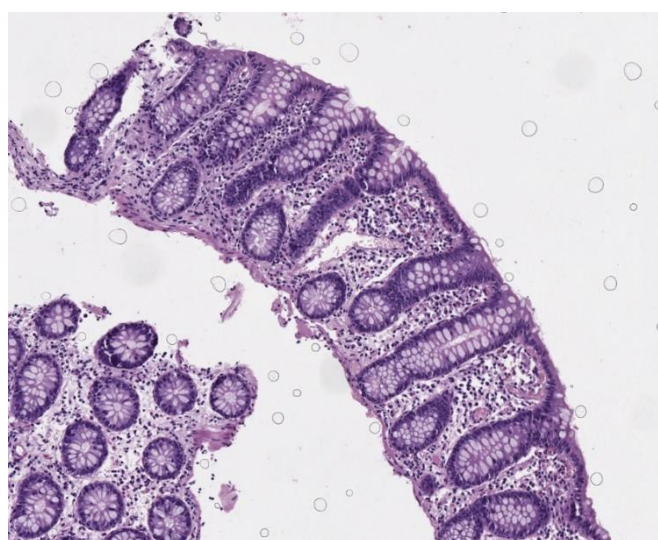
Биоптаты слизистой оболочки толстой кишки с ровной поверхностью (Рисунок 28 *б*). Крипты распределены равномерно (Рисунок 28 *в*), плотность клеточного инфильтрата собственной пластинки не повышена, состав его не изменен, обнаруживаются одиночные крупные лимфоидные фолликулы (Рисунок 28 *г*). Заключение: Структурных и воспалительных изменений в исследованных биоптатах подвздошной и толстой кишки не обнаружено.



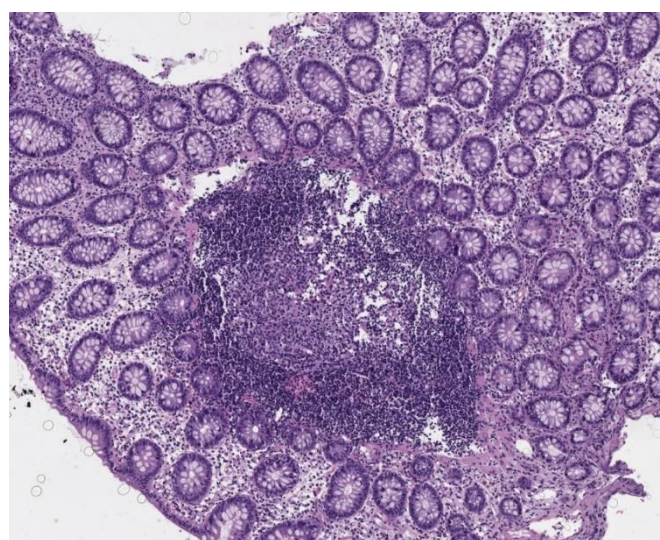
а) x 400



б) x 200



в) x 400



г) x 400

Рисунок 28 – Пациент М., 17 лет. Микроскопическая картина: а) биоптат слизистой оболочки подвздошной кишки; б), в), г) биоптаты слизистой оболочки толстой кишки

Клинический диагноз: Болезнь Крона, средне-тяжелое течение, ремиссия (PCDAI 12 б). Хронический гастрит, НР ассоциированный, обострение.

Лечение: месалазин 3 г/сут., висмута трикалия дицитрат, холекальциферол 3000 МЕ/сут. – 3 месяца с контролем уровня 25(ОН)D, Омега-3 по 5 мл ежедневно.

Данный клинический пример демонстрирует тесную связь между активностью воспалительного процесса и обеспеченностью витамином D. На момент постановки диагноза БК у ребенка на фоне обострения заболевания, которое протекало в тяжелой форме с обширным поражением ЖКТ, имел место

существенный дефицит витамина D, суммарного (25-ОН, кальциферол) в сыворотке крови (12,5 нг/мл). После того как ребенок в течение полугода, помимо базисной терапии ВЗК получал препарат витамина D в терапевтической дозе, уровень витамина в крови повысился до 62,1 нг/мл, индекс омега-3 9,72 %. Нормализация статуса по витамину D и омега-3 сопровождалась снижением активности воспалительного процесса как по уровню фекального кальпротектина, так и по шкале PCDAI (Рисунок 29).

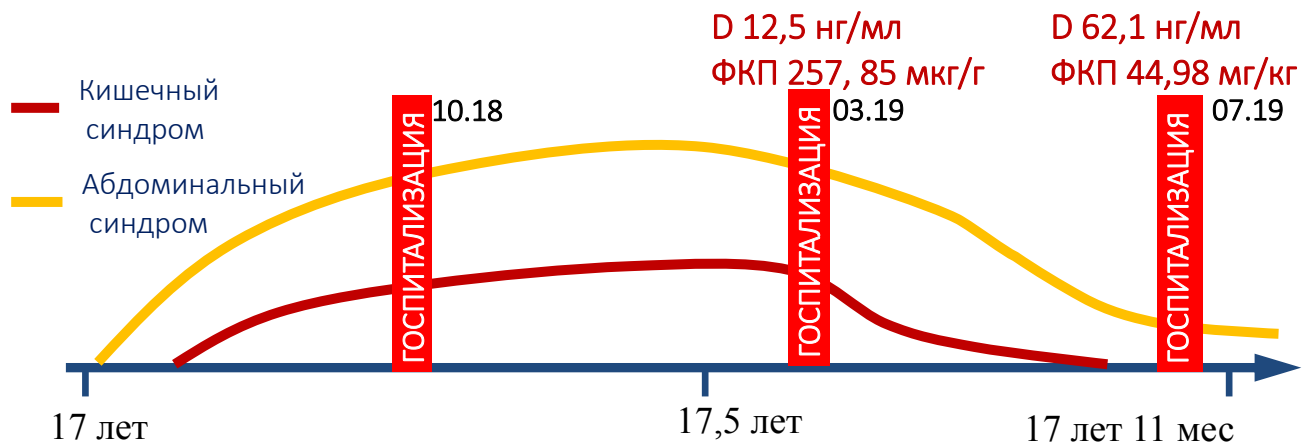


Рисунок 29 – Пациент М., 17 лет. Динамика выраженности болевого абдоминального и кишечного синдромов у ребенка с БК на фоне приема холекальциферола и Омега-3

Объективным показателем, отражающим выраженность воспалительной реакции в кишечной стенке, в настоящее время признается кальпротектин [Сагынбаева В. Э., 2013]. Мы в работе так же использовали этот показатель как при первичной оценке воспалительной реакции у детей с различным уровнем обеспеченности витамином D, так и для контроля воспаления в динамике. Согласно полученным данным, средний уровень фекального кальпротектина у детей с БК составил $300,9 \pm 170,2$ мкг/г, у детей с ЯК $254,5 \pm 131,4$ мкг/г.

В ходе лечения во всех подгруппах наблюдалось снижение уровня фекального кальпротектина, однако, у детей, получавших витамин D и ПНЖК, наряду с базисной терапией, наблюдалось более выраженное снижение и при ЯК, и при БК по сравнению с детьми, не получавшими комплекс, различие достоверно ($p < 0,05$) (Рисунок 30).

Таким образом, в ходе исследования нами установлено, что более 90% детей с ВЗК имеют недостаточную обеспеченность витамином D, при этом у четверти детей отмечается значительный дефицит (уровень холекальциферола < 10 нг/мл). Поздняя диагностика ВЗК, отсутствие патогенетической и заместительной терапии усугубляет дефицит витамина D. Нами установлена обратная корреляция средней силы между уровнем витамина D в крови и активностью ВЗК по индексам PUCAI и PCDAI.

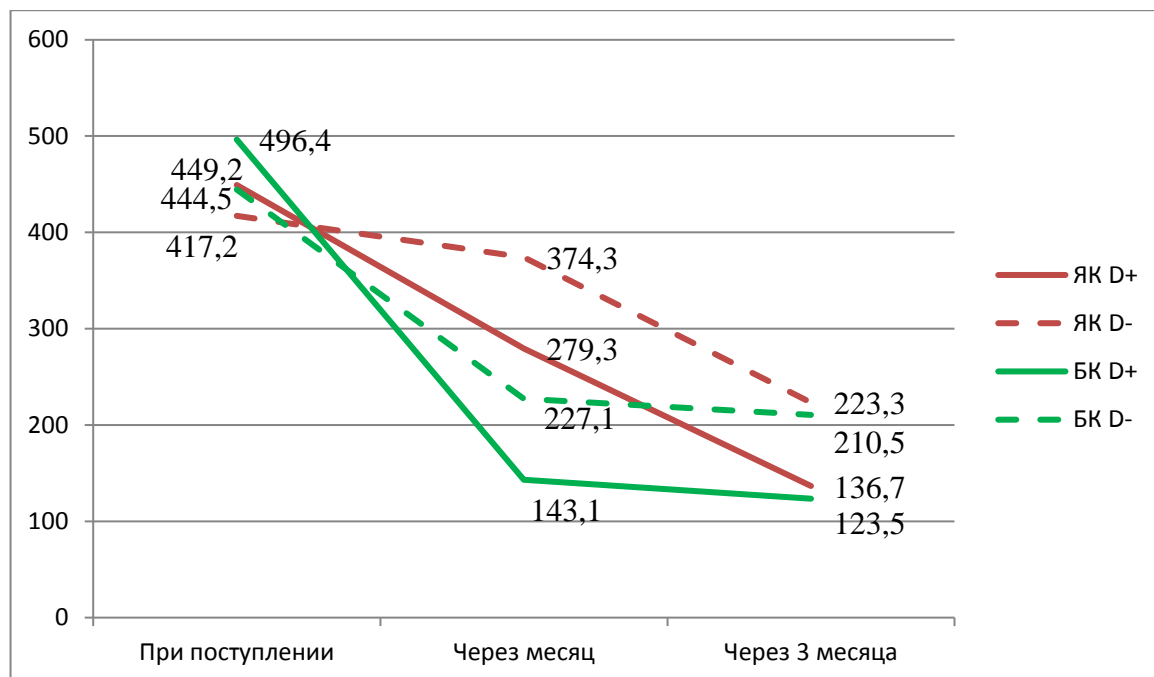


Рисунок 30 – Динамика уровня кальпротектина (мкг/г) у детей с язвенным колитом и болезнью Крона в зависимости от включения в состав комплексной терапии витамина D3

Включение в комплексную терапию ВЗК препаратов витамина D в дозах, рекомендованных Национальной программой способствует улучшению статуса обеспеченности холекальциферолом и достоверному снижению активности ВЗК по сравнению с детьми, получавшими только патогенетическую терапию к 6 месяцам от начала лечения. Итак, наше исследование продемонстрировало целесообразность использования витамина D в комплексной терапии обострений ЯК и БК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиологические исследования, проведенные, в различных странах, указывают на взаимосвязь заболеваемости и особенностей течения ВЗК и дефицита витамина D, а также спектра ПНЖК. Витамин D регулирует как системные воспалительные реакции, так и гомеостаз слизистой оболочки кишечника, поддерживая целостность эпителиального барьера. В мировой практике при ведении детей с ВЗК принято ежегодно проверять уровень витамина D и проводить коррекцию терапии [110].

Это обусловило актуальность нашего исследования в отношении витамин D – статуса детей с ВЗК и эффективности коррекции его недостаточности. Для регулирования процессов воспаления в организме важным считается соотношение омега 3/6 в организме, так называемый индекс омега-3, который рассчитывается как доля содержания ЭПК и ДГК в общем количестве жирных кислот. Снижение индекса свидетельствует о преобладании провоспалительного потенциала.

Для реализации поставленной цели проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование 108 больных ВЗК с установленными диагнозами ЯК (57 детей) и БК (51 ребенок). У детей, включенных в исследование, преобладала среднетяжелая форма заболевания.

Обеспеченность витамином D оценивалась в соответствии с Национальными Рекомендациями Российской Федерации (Москва, 2018), выделялись адекватный уровень, недостаточность и дефицит, в том числе, значительный 25(OH)D. Обследование детей проводилось при первичном поступлении, а также через 1 и 6 месяцев от начала терапии витамином D и ПНЖК (рыбий жир Mollers®).

Согласно полученным данным, средний уровень 25(OH)D больных ВЗК в плазме крови составил у детей с БК 17,4+9,9 нг/мл, с ЯК 18,5+8,7 нг/мл, в группе сравнения 25,03+8,2 нг/мл, во всех случаях различия между группами не были достоверны ($p > 0,05$). Однако, при более детальном анализе уровня обеспечения витамином D детей с ВЗК статистически значимые различия с условноздоровыми установлены. Оптимальный уровень обеспечения холекальциферолом

(30-100 мг/мл) был отмечен, по нашим данным, у 29,03% детей из группы сравнения, что достоверно выше, чем у больных с ВЗК, а доля детей из группы сравнения с дефицитным обеспечением витамином D (менее 20 нг/мл) оказалась достоверно ниже ($p < 0,05$). При сравнении уровня обеспечения холекальциферолом между детьми с ЯК и БК достоверных различий нами установлено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, более чем у 90% больных ВЗК статус обеспечения витамином D не является оптимальным, что обуславливает необходимость включения теста на уровень витамина D в стандарты ведения ВЗК с последующей его коррекцией.

Средний показатель индекса омега-3 в сыворотке крови у детей с ВЗК при первичном обследовании по нашим данным оставил $4,93 \pm 1,45\%$, что достоверно ниже, чем в группе сравнения ($8,89 \pm 1,34\%$), $p < 0,05$, это обуславливает провоспалительную направленность иммунного ответа и обосновало включение в комплексную терапию препарата ПНЖК с преобладанием омега-3 (рыбий жир «Меллер®»). Установлена прямая корреляция средней силы между уровнем холекальциферола и индексом омега-3 в сыворотке крови ($r = 0,51$).

Мы провели сопоставление обеспеченности витамином D и длительности ВЗК с момента манифестации до даты включения ребенка в настоящее исследование. Согласно полученным данным уровень витамина D снижается в течение первого года заболевания, затем остается стабильно низким.

Кроме этого, мы проанализировали взаимосвязь между уровнем витамина D и основными показателями воспалительного ответа, системного (С-реактивный белок, лейкоцитоз, СОЭ) и местного (кальпротектин). Отмечено, что у детей с дефицитом холекальциферола уровень показателей системного и местного воспалительного ответа выше, чем при нормальном уровне или умеренной недостаточности, по содержанию СРБ в крови и кальпротектина различия достоверны ($p < 0,05$).

При статистическом анализе установлена обратная корреляция между индексом омега-3 и СРБ ($r = -0,70$), числом лейкоцитов крови ($r = -0,34$), СОЭ ($r = -0,42$) и кальпротектином ($r = 0,63$).

Очевидно, что в условиях аутоиммунного воспаления, которое лежит в основе ВЗК, избыточный системный и местный иммунный ответ приводит к повреждению тканей и органов, способствует формированию внекишечных и кишечных осложнений.

Как известно, холекальциферол принимает активное участие в регуляции минерального обмена, прежде всего, таких элементов как кальций и фосфор. Нами определялся как общий кальций, так и метаболически активная его фракция – ионизированный кальций, который участвует в регуляции деятельности органов и систем, проницаемости клеточных мембран и остеосинтезе и установлено, что уровень кальция в крови снижается при дефиците холекальциферола, и ионизированная фракция является более чувствительным маркером нарушения кальциевого обмена. Согласно полученным данным, в группе детей с ВЗК, имеющих дефицитный статус по витамину D, выявлено достоверное снижение уровня фосфора и ионизированного кальция, а также повышение активности щелочной фосфатазы.

Нами определялся в крови титр антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA) к цитоплазме нейтрофилов, которые являются более специфическими для ЯК и антител к сахаромицетам (ASCA), более специфическими для БК [118]. Установлено, что тест на ASCA для диагностики БК имеет чувствительность 54,91%, чувствительность теста на pANCA для диагностики ЯК оказалась существенно ниже - 29,82%, что позволяет считать его диагностическую ценность недостаточной. Нами не выявлено достоверных различий в чувствительности указанных тестов в зависимости от витамин D-статуса детей с ВЗК.

Эндоскопическое обследование с гистологическим обследованием биоптатов слизистой оболочки различных отделов ЖКТ проводилось всем детям с ВЗК. Нами проведено сопоставление тяжести воспалительных изменений слизистой

оболочки толстой кишки по данным колоноскопии у детей с нормальным и субоптимальным обеспечением по холекальциферолу и дефицитом его при болезни Крона по индексу SES-CD [75], при ЯК по индексу UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) - эндоскопический индекс тяжести язвенного колита [183].

Установлено, что при сопоставимой частоте умеренной активности воспаления, у детей с дефицитом холекальциферола эндоскопически в 2 раза чаще отмечается выраженное воспаление с наличием язвенных дефектов и в 3 раза реже минимальная активность воспалительного процесса, различия во всех случаях недостоверны. Средний балл активности воспалительного процесса у детей с дефицитом витамина D составил $2,02 \pm 0,08$ балла, у детей с нормальным/субоптимальным уровнем $1,81 \pm 0,14$ балла, различия недостоверны ($p > 0,05$).

Нами определялась активность заболеваний по шкалам PUCAI для ЯК и PCDAI для БК. Индекс активности ЯК колебался у детей от 10 до 75 баллов, средний уровень при первичном обследовании составил $36,25 \pm 19,03$ балла. Индекс активности БК колебался между 6 и 62,5 баллами, средний уровень при первичном обследовании составил $32,67 \pm 14,67$ балла. Наибольшая активность ВЗК отмечалась у детей с дефицитным статусом по холекальциферолу. Установлена обратная корреляция средней силы между обеспеченностью витамином D и активностью ВЗК, по шкале PUCAI при ЯК коэффициент Пирсона составил ЯК $r = -0,63$, по шкале PCDAI при БК $r = -0,67$.

Таким образом, нами установлено, что три четверти детей с ВЗК имеют дефицитный статус по обеспеченности витамином D, что в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, а более чем у 90% больных ВЗК обеспечение витамином D не является оптимальным. Согласно полученным данным уровень витамина D снижается в течение первого года заболевания, затем остается стабильно низким. Дефицит холекальциферола у детей с ВЗК ассоциируется с более высокими показателями системного и местного воспалительного ответа по содержанию СРБ в крови и кальпротектина. Эта закономерность подтверждается и при оценке по

шкалам PUCAI и PCDAI, установлена обратная корреляция средней силы между обеспеченностью витамином D и активностью ВЗК, по шкале PUCAI при ЯК и по шкале PCDAI.

При сопоставимой частоте умеренной активности воспаления, у детей с дефицитом холекальциферола эндоскопически в 2 раза чаще отмечается выраженное воспаление с наличием язвенных дефектов и в 3 раза реже минимальная активность воспалительного процесса.

Приведенный нами в данном разделе клинический пример демонстрирует, что на фоне дефицита холекальциферола у ребенка отмечалась торпидность к проводимой терапии ВЗК, включение витамина D и ПНЖК (рыбий жир Mollers®) в комплексное лечение привело к улучшению общего состояния ребенка, вместе с этим была констатирована и нормализация по витамин–D статусу.

Очевидно, что нормализация витамин–D статуса путем включения его в комплексную терапию ВЗК должна повысить эффективность ведения таких больных. Для проверки этой гипотезы нами при поступлении все дети были рандомизировано распределены на равные по численности подгруппы, получавшие и не получавшие препарат витамина D3 и ПНЖК (рыбий жир Mollers®) в дозировке 5 мл в сутки. Подгруппы были сопоставимы по возрасту, полу, активности воспалительного процесса и среднему уровню содержания витамина D в крови. Продолжительность курса составила 6 месяцев с контролем уровня холекальциферола через месяц и коррекцией дозы в зависимости от полученного результата.

Нами проанализирована динамика изменения уровня витамина D в сыворотке крови детей с ВЗК и изменение доли детей с дефицитным статусом по холекальциферолу на фоне приема комплекса препарата витамина D и ПНЖК через 1 и 6 месяцев. Выявлено, что прием препаратов в течение 1 месяца не приводит к достоверному повышению содержания витамина D в крови, только к 6 месяцу приема лечебно-профилактического комплекса мы констатировали его достоверное повышение.

Так же по нашим данным через 6 месяцев приема комплекса ПНЖК отмечалось повышение индекса омега-3 до уровня, сопоставимого с группой сравнения $7,16 \pm 2,31\%$, в подгруппе детей с ВЗК, не получавших препарат витамина D и рыбий жир отмечено некоторое снижение индекса ($4,71 \pm 2,08\%$) по сравнению с исходным показателем.

Кроме этого, в подгруппе, принимавшей комплекс в течение 6 месяцев достоверно уменьшилась доля детей с дефицитным статусом по холекальциферолу, среди не принимавших комплекс доля детей с дефицитом витамина D незначительно повысилась. Установлено, что у большинства детей всех подгрупп в ходе комплексного лечения отмечалась положительная динамика за счет купирования основной симптоматики и снижения индексов активности ЯК и БК. При этом через месяц после начала терапии различия между подгруппами детей по индексам активности не были достоверными, а спустя 6 месяцев мы отметили достоверное различие.

Приведенный нами клинический пример демонстрирует тесную связь между активностью воспалительного процесса и обеспеченностью витамином D. На момент постановки диагноза БК у ребенка на фоне обострения заболевания, которое протекало в тяжелой форме с обширным поражением ЖКТ, имел место существенный дефицит холекальциферола (12,5 нг/мл). После того как ребенок в течение полугода, помимо базисной терапии ВЗК получал препарат витамина D в терапевтической дозе, уровень витамина в крови повысился до 62,1 нг/мл, нормализация статуса по витамину D сопровождалась снижением активности воспалительного процесса как по уровню кальпротектина, так и по шкале PCDAI.

Мы в работе так же использовали показатель кальпротектина как при первичной оценке воспалительной реакции у детей с различным уровнем обеспеченности витамином D, так и для контроля воспаления в динамике. В ходе лечения во всех подгруппах наблюдалось снижение уровня кальпротектина, однако, у детей, получавших витамин D и ПНЖК, наряду с базисной терапией, наблюдалось более выраженное снижение и при ЯК, и при БК по сравнению с детьми, не получавшими комплекс, различие достоверно ($p < 0,05$).

Таким образом, в ходе исследования нами установлено, что более 90% детей с ВЗК имеют недостаточную обеспеченность витамином D, при этом у четверти детей отмечается выраженный дефицит (уровень холекальциферола < 10 нг/мл). Поздняя диагностика ВЗК, отсутствие патогенетической и заместительной терапии усугубляет дефицит витамина D. Нами установлена обратная корреляция средней силы между уровнем витамина D в крови и активностью ВЗК по индексам PUCAI и PCDAI.

Включение в комплексную терапию ВЗК препаратов витамина D в дозах, рекомендованных Национальной программой способствует улучшению статуса обеспеченности холекальциферолом и достоверному снижению активности ВЗК по сравнению с детьми, получавшими только патогенетическую терапию к 6 месяцам от начала лечения. На наш взгляд такое длительное достижение оптимального уровня витамина D и клинико-лабораторной ремиссии обосновывает применение более интенсивных схем насыщения организма детей, больных ВЗК холекальциферолом.

Итак, наше исследование продемонстрировало низкую обеспеченность витамином D детей с ВЗК, что, как показано, усугубляет течение заболевания, а так же обоснованность использования препаратов витамина D и ПНЖК в комплексной терапии обострений ЯК и БК.

ВЫВОДЫ

1. Средний уровень 25(OH)D больных ВЗК в плазме крови у детей с БК составил $17,4 \pm 9,9$ нг/мл, с ЯК $18,5 \pm 8,7$ нг/мл, в группе сравнения $25,03 \pm 8,2$ нг/мл, во всех случаях различия между группами не были достоверны ($p > 0,05$); оптимальный уровень обеспечения холекальциферолом отмечен у 29,03% (95% ДИ 17,73 – 40,33%) детей из группы сравнения и 8,3% (95% ДИ 2,42-14,23%) больных ВЗК, дефицитный у 38,71% (95% ДИ 26,59-50,83%) условно здоровых и 74,07% (95% ДИ 65,80-82,34%) больных ВЗК, различия в обоих случаях достоверны ($p < 0,05$). У детей с ВЗК имеет место изменение спектра ПНЖК, выражающееся в снижении доли омега-3 в общем содержании жирных кислот, показатель индекса омега-3 в сыворотке крови при первичном обследовании по нашим данным оставил $4,93 \pm 1,45\%$, что достоверно ниже, чем в группе сравнения ($8,89 \pm 1,34\%$), $p < 0,05$, имеется прямая корреляция средней силы между уровнем холекальциферола и индексом омега-3 в сыворотке крови ($r = 0,51$).

2. У детей с дефицитным обеспечением по холекальциферолу уровень СРБ в крови и фекального кальпротектина достоверно выше, чем при нормальном уровне или умеренной недостаточности ($8,8 \pm 1,6$ и $14,4 \pm 2,2$ мг/л для СРБ; $235,5 \pm 82,9$ и $483,4 \pm 86,7$ мкг/г для кальпротектина) ($p < 0,05$); при оценке по индексам наибольшая активность ВЗК отмечалась у детей с дефицитным статусом по холекальциферолу. Средний балл активности воспалительного процесса по индексу UCEIS у детей с ЯК и дефицитом витамина D составил $6,22 \pm 0,48$ балла, у детей с ЯК и нормальным/субоптимальным уровнем $4,81 \pm 0,54$ балла, различия достоверны, активность воспаления у детей с БК и дефицитом витамина D составила по шкале SES-CD $8,17 \pm 0,57$ балла, у детей с БК и нормальным/субоптимальным уровнем $5,62 \pm 0,49$ балла, различия достоверны ($p < 0,005$). Индекс активности ЯК PUCAI колебался у детей от 10 до 75 баллов, средний уровень при первичном обследовании составил $36,25 \pm 19,03$ балла, индекс активности БК PCDAI колебался между 6 и 62,5 баллами, средний уровень при первичном обследовании составил $32,67 \pm 14,67$ балла, установлена обратная корреляция средней силы между обеспеченностью витамином D и

активностью ВЗК, по шкале PUCAI коэффициент Пирсона составил $r = -0,63$, по шкале PCDAI $r = -0,67$; анализе установлена обратная корреляция между индексом омега-3 и СРБ ($r = -0,70$), числом лейкоцитов крови ($r = -0,34$), СОЭ ($r = -0,42$) и кальпротектином ($r = 0,63$).

3. Прием комплекса препарата витамина D и ПНЖК в течение 1 месяца не приводит к достоверному повышению содержания витамина D в крови, только к 6 месяцу приема лечебно-профилактического комплекса отмечается его достоверное повышение ($p < 0,05$); в подгруппе, принимавшей комплекс в течение 6 месяцев достоверно уменьшилась доля детей с дефицитным статусом по холекальциферолу (с 75,9%; 95% ДИ 64,5-87,3%; до 16,7%; 95% ДИ 6,8-26,6%, $p < 0,05$), среди не принимавших комплекс доля детей с дефицитом витамина D незначительно повысилась (с 72,2%; 95% ДИ 60,3-84,1% до 79,6%; 95% ДИ 68,9-90,3%, $p > 0,05$); через 6 месяцев приема комплекса ПНЖК имеет место повышение индекса омега-3 до уровня, сопоставимого с группой сравнения $7,16 \pm 2,31\%$.

4. При сопоставимом исходном уровне холекальциферола крови в подгруппе детей, получавших комплекс препарата витамина D и ПНЖК, помимо базисной терапии отмечалось более выраженное снижение индексов активности ВЗК, при этом через месяц после начала терапии различия между подгруппами детей по индексам активности не были достоверными, а спустя 6 месяцев мы отметили достоверное различие по индексу PUCAI $15,09 \pm 3,92$ (подгруппа D+) и $24,23 \pm 5,41$ (подгруппа D-) балла, по индексу PCDAI $14,12 \pm 4,06$ (подгруппа D+) и $21,28 \pm 4,87$ (подгруппа D-) ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Практические рекомендации

1. В комплекс обследования детей с ВЗК необходимо включить тест на уровень холекальциферола крови с определением обеспеченности организма ребенка витамином D и индекса омега-3.

2. Учитывая большую доступность определения в широкой клинической практике уровней фосфора, ионизированного кальция и активности щелочной фосфатазы крови по сравнению тестом на уровень холекальциферола, рекомендуется их использовать в качестве скрининга на дефицитный статус по витамину D.

3. С учетом уровня обеспеченности организма витамином D и баланса ПНЖК, детям на фоне базисной терапии ВЗК необходимо назначать комплекс препарата витамина D и ПНЖК не менее, чем на 6 месяцев с контролем уровня холекальциферола и индекса омега-3 крови.

4. С целью более быстрого достижения нормальной обеспеченности организма детей с ВЗК по витамину D рекомендуется использовать более интенсивный, чем рекомендован Национальной программой для здоровых детей режим дозирования препарата, в частности 6000–10 000 МЕ в день до достижения концентрации кальцидиола 30 нг/мл, поддерживающая доза 3000-6000 Ед в сутки [110].

Перспективы разработки темы

Дальнейшее изучение места и значения обеспеченности витамином D детей с ВЗК требует проведение более масштабных исследований с учетом возрастного фактора, регионального компонента. Очевидно, что требуется клиническая апробация различных схем и доз применения витамина D с целью скорейшего достижения его уровня в крови.

Перспективным представляется изучение генетических предпосылок нарушений обеспеченности холекальциферолом пациентов с ЯК и БК, в частности полиморфизма генов VDRs. Учитывая тесную взаимосвязь обмена холекальциферола и ПНЖК представляется целесообразным комплексное изучение обеспеченности организма детей витамином D и ПНЖК, в частности омега-3 и омега-6.

Список сокращений и условных обозначений

БК	– болезнь Крона
ВЗК	– воспалительные заболевания кишечника
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
МКБ	– международная классификация болезней
ПНЖК	– полиненасыщенные жирные кислоты
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
СО	– слизистая оболочка
ТВ	– тромбиновое время
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЭГДС	– эзофагогастродуоденоскопия
ЯК	– язвенный колит
ASCA	– антитела к <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
IL	– интерлейкин
pANCA	– антитела к цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов
PCDAI	– педиатрический индекс активности болезни Крона
PUCAI	– педиатрический индекс активности язвенного колита

Список литературы

1. Абатуров А.Е. Витамин D-зависимая продукция антимикробных пептидов / Абатуров А.Е., Завгородняя Н.Ю. // Клинические лекции. – 2012. - №1(36). – с 105 – 111.
2. Белоусова Е.А. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. / Е.А.Белоусова, Д.И.Абдулганиева, О.П.Алексеева и др. / Альманах клинической медицины – 2018 - №46(5) – с. 445 - 463. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>.
3. Берестовская В.С. Внесезонная недостаточность витамина D3 у детей и подростков Москвы / Берестовская В.С., Ларичева Е.С., Хлехлина Ю.В.//Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - № 12. - С. 5-7.
4. Витебская А.В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции. / А.В.Витебская, Г.Е.Смирнова, А.В.Ильин // Остеопороз и остеопатии. – 2010 № 2 с. 4–9.
5. Власова А.Н. Применение витамина D у часто болеющих детей / А.Н.Власова, И.Н.Гаймоленко, О.А.Тихоненко // Забайкальский мед. вестник. - 2014. - № 2. - С. 92-95.
6. Воспалительная болезнь кишечника: глобальные перспективы. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической Организации / С.N.Bernstein, M.Fried, J.H.Krabshuis et al. - 2009. – 38 с.
7. Воспалительные заболевания кишечника. Клиническое руководство. / Под ред. Д.Дж. Штайн, Р. Шейкер; Пер. с англ.; Под ред. И.Л. Халифа - М., ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 256 с.
8. Головенко О.В. Воспалительные заболевания кишечника. Клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики. Принципы современной терапии. / О.В.Головенко, С.Г.Хомерики, Е.В.Иванова и соавт. // М., Прима Принт - 2017. – 180 с.

9. Громова О.А. Витамин D - смена парадигмы. / О.А.Громова, И.Ю.Торшин // М.: ГэотарМед, - 2017 – 750 С.
10. Громова О.А. Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин-D-зависимых патологий / О.А Громова, И.Ю.Торшин, А.В.Гилельс и др. // Фармакокинетика и фармакодинамика – 2016. №4. С. 9-18
11. Захарова И. Н. Современные представления об иммуотропных эффектах витамина D. / И.Н.Захарова, Л.Я.Климов, А.Н. Касьянова и др. // Вопросы практической педиатрии – 2019 - №14(1) – с. 7-17.
12. Захарова И. Н. Витамин D: новый взгляд на роль в организме: уч. пос. / И.Н.Захарова, Т.Э.Боровик, Т.М.Творогова и др. // М.: РМАПО. 2014. 96 с.
13. Захарова И.Н. Коррекция недостаточности витамина D / Захарова И.Н., Васильева С.В., Дмитриева Ю.А. и др.// Эффективная фармакотерапия. 2014. № 3. С. 38-45.
14. Ивашкин В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. / В.Т.Ивашкин, Ю.А.Шельгин, Д.И.Абдулганиева и др. // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатологии и колопроктологии. – 2015. - №1. – с. 48-65.
15. Климов Л.Я. Витамин D и хронические заболевания кишечника: роль в патогенезе и место в терапии / Л.Я.Климов, И.Н.Захарова, Л.М.Абрамская и др. / Практическая медицина – 2017 - № 5 (106) - С. 59-64.
16. Каншина А.А. Нарушение гемостаза у детей с воспалительными заболеваниями кишечника: дис. канд. мед. наук по специальности 14.01.08 / Каншина Антонина Александровна – М., 2019. – 147 с.
17. Князев О.В. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра / О.В.Князев, Т.В.Шкурко, Н.А.Фадеева и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2017 - №3 - с. 4–12.

18. Козлов А. И. Содержание витамина D у детей школьного возраста Приуралья и Северо-Запада РФ. / А.И.Козлов, Ю.А.Атеева, Г.Г.Вершубская, В.Г.Рыжаенков // Педиатрия. – 2012 - №1 – с.144–148.
19. Корниенко ЕА. Воспалительные заболевания кишечника у детей. М.: Прима Принт, 2014, 208 с.
20. Корниенко Е.А. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом / Е.А.Корниенко, А.Н.Крупина, Т.В.Габруская, Н.М.Калинина // Альманах клинической медицины. - 2016 - 44 (6) – с. 719–733.
21. Назаренко О. Н. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона у детей: практический опыт перспективы применения различных вариантов терапии. / О.Н.Назаренко, О.Н.Романова Т.С.Матюшко и др. // Вопросы детской диетологии – 2017 - № 2 (15) - С. 68–68.
22. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России. М.: ПедиатрЪ, 2018, 96 с.
23. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа. — М.: Миклош, 2008. — 422 с.
24. Плудовски П. Практические рекомендации по поступлению витамина d и лечению его дефицита в Центральной Европе - рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D / Плудовски П., Карчмаревич Э., Байер М., и др. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2014. № 2 (46). С. 109-118.
25. Поворознюк В.В. Внескелетные эффекты витамина D / Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. // Боль. Суставы. Позвоночник. - 2014. - № 1-2 (13-14). - С. 19-25.
26. Рудык А.В. Клинико-лабораторное обоснование и эффективность применения колекальциферола в комплексной терапии острых кишечных

инфекций у детей: дис. канд. мед.наук : 14.01.09 / Рудык Анна Васильевна - М., 2018 – 154 с.

27. Тагирова А.Р. Качество жизни у детей с воспалительными заболеваниями кишечника: дисс. канд. мед. наук: 14.01.08 / Тагирова Аният Руфатовна – М., 2021. – 177 с.

28. Ткачев А.В. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем / А.В.Ткачев, Л.С.Мкртчян, К.Е.Никитина, Е.И. Волинская // Практическая медицина – 2012 - №3 (58). - С. 17-22.

29. Угай Л.Г. Витамин D и болезни органов дыхания: молекулярные и клинические аспекты / Угай Л.Г., Кочеткова Е.А., Невзорова В.А.// Дальневосточный медицинский журнал. 2012. № 3. С. 115-119.

30. Шакирова А.Т. Роль витамина D во время пандемии COVID-19 / А.Т.Шакирова, А.А.Койбагарова, А.С.Кожанов и др. // Евразийский союз ученых. - 2020. № 10-3 (79). - С. 44-48.

31. Шкерская Н.Ю. Новые данные о влиянии витамина D на организм человека / Шкерская Н.Ю., Зыкова Т.А. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. Т. 122. № 7. С. 24-32.

32. Язвенный колит у детей. Клинические рекомендации. Утверждены союзом Педиатров России. – 2016. – 53 с.

33. Abraham C. Lessons learned from trials targeting cytokine pathways in patients with inflammatory bowel diseases. / C.Abraham, P. S. Dulai, S.Vermeire., W.J.Sandborn // Gastroenterology. – 2017 – Vol. 152(2) – p. 374–88.

34. Abramson O. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. / O.Abramson, M.Durant, W.Mow et al. // Pediatr. – 2010 – Vol. 157(2)- p. 233-9.

35. Abreu M. T. TLR signaling in the gut in health and disease. / Abreu M. T., Fukata M., Arditì M. // J Immunol. 2005; 174(8): 4453-60.

36. Adit A. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Upper Respiratory Tract Infection in the Third National Health and Nutrition

- Examination Survey. / A.Adit, J.M.Mansbach, C.A.Camargo // Arch Intern Med. – 2009 - Vol.169(4) – p. 384–390.
37. Alhouayek M. The endocannabinoid system in inflammatory bowel diseases: from pathophysiology to therapeutic opportunity. / M.Alhouayek, G.G.Muccioli // Trends Mol. Med. – 2012 – Vol. 18 – p. 615–625.
38. Ananthakrishnan A.N. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. / A.N.Ananthakrishnan, H.Khalili, L.M.Higuchi et al. // Gastroenterology - 2012 – Vol. 142 – p. 482–9.
39. Ananthakrishnan A.N. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. / A.N.Ananthakrishnan, L.M.Higuchi et al. // Ann Intern Med. – 2012 – Vol. 156(5) – p. 350-9.
40. Ananthakrishnan A.N. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. / A.N.Ananthakrishnan, H.Khalili, G.G.Konijeti et al. // Gut. – 2014 – Vol, 63 – p. 776–84.
41. Ananthakrishnan A.N. Genetic Polymorphisms in Fatty Acid Metabolism Modify the Association Between Dietary n-3: n6 Intake and Risk of Ulcerative Colitis: A Prospective Cohort Study. Inflamm / A.N.Ananthakrishnan, H.Khalili, G.G.Konijeti et al. // Bowel Dis. – 2017 - ; Vol. 23 - p.1898–904.
42. Andersen V. Diet and risk of inflammatory bowel disease. / V.Andersen, A.Olsen, F.Carbonnel et al. // Dig Liver Dis - 2012 – Vol. 44(3) – p. 185-94.
43. Anderson C. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. / C.Anderson, G.Boucher, C.W.Lees et al.// Nat Genet. – 2011 – Vol. 43(3) – p. 246-52.
44. Andoh A. Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis / A.Andoh, H.Imaeda, T.Aomatsu et al. // J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 46(4) – p. 479-86.

45. Aujnarain A. The role of the environment in the development of pediatric inflammatory bowel disease. / A.Aujnarain, D.R.Mack, E.I. Benchimol // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2013 – Vol. 15(6) - p. 326.
46. Barclay A.R. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. / A.R.Barclay, R.K.Russell, M.L.Wilson et al. // *J Pediatr.* – 2009 – Vol. 155(3) – p. 421-6.
47. Bartels L.E. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and dexamethasone increase interleukin-10 production in CD4+ T cells from patients with Crohn's disease. / L.E.Bartels, S.P.Jørgensen, J.Agnholt et al. // *Int Immunopharmacol.* – 2007 – Vol.7 – p. 1755–64.
48. Bartels L.E. 25-Hydroxy vitamin D3 modulates dendritic cell phenotype and function in Crohn's disease. / L.E.Bartels, S.P.Jørgensen, M.Bendix et al. // *Inflammopharmacology.* – 2013 – Vol. 21 - p. 177–86.
49. Benchimol E.I. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends / E.I.Benchimol, K.J.Fortinsky, P.Gozdyra et al. // *Inflamm Bowel Dis* – 2011 – Vol. 17(1) – p. 423-39.
50. Benchimol E.I. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease / E.I.Benchimol, D.R.Mack, G.C. Nguyen et al. // *Gastroenterology* – 2014 - Vol. 147(4) – p. 803-813.e7; quiz e14-5.
51. Benchimol E.I. Rural and Urban Residence During Early Life is Associated with Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Inception and Birth Cohort Study / E.I.Benchimol, G.G.Kaplan, A.R.Otley et al. / *Am J Gastroenterol.* // 2017 – Vol. 112(9) – p. 1412-22.
52. Bendix-Struve M.Vitamin D3 treatment of Crohn's disease patients increases stimulated T cell IL-6 production and proliferation. / M.Bendix-Struve, L.E.Bartels, J.Agnholt et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2010 - Vol 32 – p. 1364–72.
53. Bernardo D. IL-6 promotes immune responses in human ulcerative colitis and induces a skin-homing phenotype in the dendritic cells and Tcells they

- stimulate / D.Bernardo, S.Vallejo-Díez, E.R.Mann et al. // *Eur J Immunol.* – 2012 – Vol. 42(5) – p. 1337-53.
54. Bernstein C.N. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. / C.N.Bernstein, P.Rawsthorne, M.Cheang et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2006 – Vol.101(5) – p. 993-1002.
55. Bousvaros A. et al. Challenges in pediatric inflammatory bowel disease. / A.Bousvaros, F.Sylvester, S.Kugathasan et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2006 – Vol. 12(9) – p. 885–913.
56. Brøndum-Jacobsen P. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies / P.Brøndum-Jacobsen, M.Benn, G.B.Jensen // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2012 – Vol. 32 p. 2794–802.
57. Brown S.D. Vitamin D and asthma. / S.D.Brown, H.H.Calvert, A.M.Fitzpatrick // *Dermatoendocrinol.* – 2012 – Vol. 4 – p, 137–45.
58. Bruewer M. Proinflammatory cytokines disrupt epithelial barrier function by apoptosis-independent mechanisms. / M.Bruewer, A.Luegering, T.Kucharzik et al. // *J Immunol.* – 2003 - Vol. 171(11) – p. 6164–72.
59. Burisch J. Crohn's disease and ulcerative colitis. Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population- based inception cohort. // *Dan Med J.* – 2014 – Vol. 61(1) – B4778.
60. Cabré E. Omega-3 fatty acids and inflammatory bowel diseases - a systematic review. / E.Cabré, M.Mañosa, M.A.Gassull. // *Br J Nutr.* – 2012 – Vol.107 - S240–52.
61. Carlsson B. The G428A nonsense mutation in FUT2 provides strong but not absolute protection against symptomatic GII.4 / B.Carlsson, E.Kindberg, J.Buesa et al. // *Norovirus infection. PLoS One.* – 2009 - 4(5) - e5593.
62. Carroll M. W. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Children and Adolescents with IBD. / M. W.Carroll, M. E.Kuenzig et al. // *J Can Assoc Gastroenterol.* – 2019 - Vol. 2(Suppl 1) – p. S49–S67.

63. Chan S.S. Association between high dietary intake of the ω -3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid and reduced risk of Crohn's disease. / S.S.Chan, R.Luben, A.Olsen et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2014; - Vol.39 – p. 834–42.
64. Chatu S. Factors associated with vitamin D deficiency in a multicultural inflammatory bowel disease cohort. / S.Chatu, V.Chhaya, R.Holmes et al. // *Frontline Gastroenterol.* – 2013 – Vol. 4 – p. 51–56.
65. Chen Y. 1,25-Dihydroxyvitamin D promotes negative feedback regulation of TLR signaling via targeting microRNA-155-SOCS1 in macrophages. / Y.Chen, W.Liu, T.Sun et al. // *J Immunol.* – 2013 – Vol.190 – p. 3687–3695.
66. Choy M.C. An overview of the innate and adaptive immune system in inflammatory bowel disease. / M.C.Choy, K.Visvanathan, P.De Cruz // *Inflamm Bowel Dis.* – 2017 – Vol. 23(1) – p. 2–13.
67. Christakos S. Vitamin D: metabolism. / S.Christakos, D.V.Ajibade, P. Dhawan et al. // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2010 - Vol 39(2) – p. 243-53.
68. Cornejo-García J.A. Pharmacogenomics of prostaglandin and leukotriene receptors. / J.A.Cornejo-García, J.Perkins, R.Jurado-Escobar et al. // *Front. Pharmacol.* – 2016 – Vol. 7 – p. 316
69. Correia L.C. Relation of severe deficiency of vitamin D to cardiovascular mortality during acute coronary syndromes. / L.C.Correia, F.Sodré, G.Garcia // *Am J Cardiol.* – 2013 – Vol. 111 - p.324–7.
70. Cosnes J. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases / J. Cosnes, C. Gower-Rousseau, P.Seksik, A.Cortot / *Gastroenterology* – 2011 – Vol. 140 – p. 1785 - 94.
71. Costea I. Genes involved in the metabolism of poly-unsaturated fatty-acids (PUFA) and risk for Crohn's disease in children & young adults. / I.Costea, D.R.Mack, D.Israel et al. // *PloS One.* – 2010 – Vol.5: e15672.
72. Costea I. Interactions between the dietary polyunsaturated fatty acid ratio and genetic factors determine susceptibility to pediatric Crohn's disease. / I.Costea, D.R.Mack, R.N.Lemaitre et al. // *Gastroenterology.* – 2014 – Vol. 146 – p.929–31.

73. Danescu L.G. Vitamin D and diabetes mellitus. / L.G.Danescu, S.Levy, J.Levy // *Endocrine* - 2009 – Vol. 35(1) – p. 11–7.
74. Danese S. Immune and nonimmune components orchestrate the pathogenesis of inflammatory bowel disease. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2011 – Vol. 300(5) - G716–22.
75. Daperno M. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. / M. Daperno, G.D'Haens, G. Van Assche et al. // *Gastrointest Endosc.* 2004;60(4):5 05–12. doi: 10.1016/S0016-5107(04)01878-4.
76. Dawczynski C. ω -3 LC-PUFA-enriched dairy products are able to reduce cardiovascular risk factors: a double-blind, cross-over study. / C. Dawczynski, L.Martin, A.Wagner, G.Jahreis. // *Clin Nutr.* – 2010 – Vol. 29- p.592–9.
77. Di Sabatino A. New pathogenic paradigms in inflammatory bowel disease./ A.Di Sabatino, P.Biancheri, L.Rovedatti et al. // *Inflamm Bowel Dis.* // 2012 – Vol. 18(2) p. 368-71.
78. Dignass A. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. / Dignass A., Lindsay J. O., Sturm A. et al. // *J Crohns Colitis.* – 2012 – Vol. 6(10): - p. 991–1030.
79. Dignass A. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. / A.Dignass, G.Assche, J.O.Lindsay et al. // *J Crohns Colitis.* - 2010 - Vol. 4(1) – p. 28–62.
80. Disanto G. Month of birth, vitamin D and risk of immune-mediated disease: a case control study. / Disanto G., Chaplin G., Morahan J. M. et al.// *BMC Med.* – 2012 – Vol.10(1) – p. 69.
81. Dobnig H. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. / H.Dobnig, S.Pilz, H.Scharnagl et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2008 – Vol, 168(12) – p.1340–9.

82. Duerr R. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. / R.Duerr, D.Kent, R.Steven et al. // Science – 2006 - Vol. 314(5804) – p. 1461-3.
83. Eleftheriadis T. Paricalcitol reduces basal and lipopolysaccharide-induced (LPS) TNF-alpha and IL-8 production by human peripheral blood mononuclear cells / T.Eleftheriadis, G.Antoniadi, V.Liakopoulos et al.// Int Urol Nephrol. – 2010 – Vol. 42 – p. 181–185.
84. Eloranta J.J. Association of a common vitamin D-binding protein polymorphism with inflammatory bowel disease. / J.J.Eloranta, C.Wenger, J.Mwinyi et al. // Pharmacogenet Genomics. – 2011 – Vol. 21 – p. 559–564.
85. Eisman J.A. Vitamin D: direct effects of vitamin D metabolites on bone: lessons from genetically modified mice. / Eisman JA, Bouillon R. // Bonekey Rep – 2014 Vol. 3 – p, 499.
86. Feldman D, Pike JW, Adams JS. Vitamin D. 3rd ed. Amsterdam, Boston: Academic Press; 2011.
87. Félétou M. Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. / M.Félétou, Y.Huang, P.M.Vanhoutte // Br. J. Pharmacol. – 2011 – Vol.164 – p. 894–912.
88. Fina D. Regulation of gut inflammation and th17 cell response by interleukin-21. / D.Fina, M.Sarra, M.C. Fantini et al. // Gastroenterology – 2008 – Vol. 134(4) – p. 1038-48.
89. Fu Y.T. Hypovitaminosis D in adults with inflammatory bowel disease: potential role of ethnicity. / Y.T.Fu, N.Chatur, C.Cheong-Lee, B.Salh // Dig Dis Sci. – 2012 – Vol.57 – p. 2144–8.
90. Gajendran M. A comprehensive review and update on Crohn's disease. / M.Gajendran, P.Loganathan , A.P.Catinella, J.G. Hashash // Dis Mon. – 2018 – Vol. 64(2) - p. 20–57.
91. Garg M. Review article: vitamin D and inflammatory bowel disease-- established concepts and future directions. / M.Garg, J.S.Lubel, M.P. Sparrow et al. // Aliment Pharmacol Ther. – 2012 - 36(4) - p.324-44.

92. Garland C. F. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. / C.F.Garland, E.D.Gorham, S.B.Mohr, F.C.Garland // *Ann. Epidemiol.* – 2009 – Vol. 19(7) – p. 468–83.
93. Geremia A. The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory bowel disease./ A.Geremia, D.P.Jewell // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2012 – Vol. 6(2) – p. 223-37.
94. Gevers D. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease / D.Gevers, S.Kugathasan, L.A.Denson et al. // *Cell Host Microbe.*- 2014 – Vol. 15(3) – p. 382-92.
95. Ginde A. A., Scragg R., Schwartz R. S., Camargo C. A., Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin d level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U. S. Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(9): 1595-603.
96. Giovannucci E. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: A prospective study. / E.Giovannucci, Y.Liu, B.W.Hollis, E.B.Rimm // *Arch Intern Med.* – 2008 – Vol. 168(11) – p. 1174-80.
97. Glaser C. Role of FADS1 and FADS2 polymorphisms in polyunsaturated fatty acid metabolism / C.Glaser, J.Heinrich, B.Koletzko // *Metab. Clin. Exp.* – 2010 – Vol. 59. – p. 993–9.
98. Gombart A.F. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. / A.F.Gombart, N.Borregaard, H.P.Koeffler // *FASEB J.* – 2005 – Vol.19 – p. 1067–1077.
99. González-Rodríguez L.G. Omega 3 and omega 6 fatty acids intake and dietary sources in a representative sample of Spanish adults. / González-L.G.Rodríguez, A.Aparicio, A.M.López-Sobaler, R.M.Ortega // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2013 – Vol. 83 – p.36–47.
100. Gorusupudi A. Associations of human retinal very long-chain polyunsaturated fatty acids with dietary lipid biomarkers. // *Journal of Lipid Research.* – 2016 – Vol. 57(3) – p. 499-508.

101. Gu Y. Food combination and Alzheimer disease risk: a protective diet. / Y.Gu, J.W.Nieves, Y.Stern et al. // Arch Neurol. – 2010 – Vol. 67 – p. 699–706.
102. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. // J Immunol Res. – Dec 1; 2019: 7247238. doi: 10.1155/2019/7247238.
103. Guillot X. Vitamin D and inflammation. / X.Guillot, L.Semerano, N.Saidenberg-Kermanac'h et al. // Joint Bone Spine. – 2010 – Vol. 77 – p. 552–7.
104. Hassan V. Association between Serum 25 (OH) Vitamin D Concentrations and Inflammatory Bowel Diseases (IBDs) Activity. / V.Hassan, S.Hassan, P.Seyed-Javad et al. // Med J Malaysia. – 2013 – Vol. 68 – p. 34–8.
105. Heaney R.P. Vitamin D (3) is more potent than vitamin D(2) in humans. / R.P.Heaney, R.R.Recker, J.Grote et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2011 – Vol. 96(3) –p. E447–52.
106. Heller F. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. / F.Heller, P.Florian, C.Bojarski et al. // Gastroenterology – 2005 – Vol. 129(2) – p. 550-64.
107. Hewer S. Vitamin D and multiple sclerosis. / S.Hewer, R.Lucas, I. van der Mei, B.V.Taylor // J Clin Neurosci. 2013; 20: 634–41.
108. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. // Proc Nutr Soc. – 2012 – Vol. 71 p. 50–61.
109. Heyman, M. B. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. / M.B.Heyman, B.S.Kirschner, B.D. Gold et al. // J Pediatr. – 2005 - Vol. 146(1) – p. 35–40.
110. Holick M.F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. / M.F.Holick, N.C.Binkley, H.A.Bischoff-Ferrari et. al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2011 - 96(7) – p. 1911–1930.
111. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Ann. Epidemiol. 2009; 19(2): 73–78.

112. Holick M.F. Vitamin D: Physiology, molecular biology, and clinical applications. 2nd ed. New York: Humana Press; 2010.
113. Hou J.K. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. / Hou J. K., Abraham B., El-Serag H. // *Am J Gastroenterol.* – 2011 – Vol. 106(4) – p, 563-73.
114. Imhann F. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. / Imhann F., Vich Vila A., Bonder M. J. et al. // *Gut.* – 2018 – Vol. 67(1) – p, 108-119.
115. Joossens M. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives / Joossens M., Huys G., Cnockaert M. et al. // *Gut* – 2011 – Vol. 60(5) - p. 631-7.
116. Jørgensen S.P. Active Crohn's disease is associated with low vitamin D levels. / S.P.Jørgensen, C.L.Hvas, J.Agnholt et al. // *J Crohns Colitis.* – 2013 – Vol. 7 - e407–13.
117. Joseph A.J. 25 (OH) vitamin D level in Crohn's disease: association with sun exposure & disease activity. / A.J.Joseph, B.George, A.B.Pulimood et al. // *Indian J Med Res.* – 2009 – Vol.130 – p, 133–7.
118. Jupp J. Colonic expression of leukotriene-pathway enzymes in inflammatory bowel diseases. / J.Jupp, K.Hillier, D.H.Elliott et al. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2007 – Vol. 13 – p. 537–46.
119. Kendrick J. 25-hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. / J.Kendrick, G.Targher, G.Smits, M.Chonchol // *Atherosclerosis.* – 2009 – Vol. 205(1) – p. 255–60.
120. Kettunen J. Genome-wide association study identifies multiple loci influencing human serum metabolite levels. / J.Kettunen, T.Tukiainen, A.Sarin et al. // *Nat Genet.* – 2012 – Vol. 44 – p, 269-76.
121. Khoo A.L. Regulation of cytokine responses by seasonality of vitamin D status in healthy individuals. / A.L.Khoo, L.Y.Chai, H.J.Koenen et al. // *Clin Exp Immunol.* – 2011 – Vol. 164 – p. 72–9.

122. Khor B. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. / B.Khor, A.Gardet, R.J.Xavier // *Nature*. 2011; 474(7351): 307-17.
123. Kobayashi T. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. / T.Kobayashi, S.Okamoto, T.Hisamatsu et al.// *Gut*. – 2008 – Vol. 57(12) – p. 1682-9.
124. Kodentsova V.M. Fat component in the diet and providing with fat-soluble vitamins. / V.M.Kodentsova, A.A.Kochetkova, E.A.Smirnova et al. // *Vopr. Pitan.* – 2014 – Vol.83 – p. 4–17.
125. Kori L. Immunopathology of inflammatory bowel disease. / L.Kori, L.Zheng, Y.Kanazawa et al. // *World J Gastroenterol*. – 2014 – Vol.20(1) – p.6–21.
126. Korn T. IL-17 and Th17 Cells. / Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V. K. // *Annu Rev Immunol*. – 2009 – Vol. 27 – p. 485-517.
127. Kostoglou-Athanassiou I. Vitamin D and rheumatoid arthritis. / I.Kostoglou-Athanassiou, P.Athanassiou, A.Lyraki et al. // *Ther Adv Endocrinol Metab*. – 2012 – Vol. 3 – p. 181–7.
128. Kucharzik T. Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies / T.Kucharzik, C.Maaser, A.Lugering et al. // *Inflamm Bowel Dis*. – 2006 – Vol. 12(11) – p. 1068-83.
129. Kuenzig M. E. The NOD2-Smoking Interaction in Crohn's Disease is likely Specific to the 1007fs Mutation and may be Explained by Age at Diagnosis: A Meta-Analysis and Case-Only Study. / M.E.Kuenzig, J.Yim, S.Coward et al. // *EBioMedicine*. – 2017 – Vol. 21 – p. 188-96.
130. Larsson J.M. Altered O-glycosylation profile of MUC2 mucin occurs in active ulcerative colitis and is associated with increased inflammation. / J.Larsson, H.Karlsson, J.G.Crespo et al. // *Inflamm Bowel Dis*. – 2011 – Vol. 17(11) – p. 2299-307.
131. Lehmann U. Bioavailability of vitamin D(2) and D(3) in healthy volunteers, a randomized placebo-controlled trial. / U.Lehmann, F.Hirche, G.I.Stangl et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013 – Vol.98(11) – p.4339–4345.

132. Levine A. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. / A.Levine, A.Griffiths, J.Markowitz et al. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2011 - Vol. 17(6) – p. 1314–21.
133. Liu P.T. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. / P.T.Liu, S.Stenger, H.Li et al. // *Science.* – 2006 – Vol. 311(5768) – p.1770–3.
134. Low J.H. Inflammatory bowel disease is linked to 19p13 and associated with ICAM-1. / J.H.Low, F.A.Williams, X.Yang et al. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2004 – Vol.10 – p.173–81.
135. Mackner L.M. Psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease: report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. / L.M.Mackner, R.N.Greenley, E.Szigethy et al. // *Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2013 – Vol. 56(4) – p. 449-58.
136. Maderna P. Lipoxins: revolutionary road. / P.Maderna, C.Godson / *Br. J. Pharmacol.* // 2009 – Vol.158 – p. 947–59.
137. Markowitz J. Age of diagnosis influences serologic responses in children with Crohn's disease: a possible clue to etiology? / J.Markowitz, S.Kugathasan, M.Dubinsky et al. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2009- Vol. 15(5) – p. 714–9.
138. Marion-Letellier R. Polyunsaturated fatty acids in inflammatory bowel diseases: a reappraisal of effects and therapeutic approaches. / R.Marion-Letellier, G.Savoie, P.L.Beck et al. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2013 – Vol. 19 – p. 650–61.
139. Marks D.J. Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation. / D.J.Marks, M.W.Harbord , R.MacAllister et al. // *Lancet.* – 2006 – Vol. 367(9511) – p. 668-78.
140. Martín-de-Carpi J., Rodríguez A., Ramos E. E t al. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19(1): 73-80.
141. Martinez C. Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. / C.Martinez, M.Antolin, S.Kugathasan et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2008 – Vol. 103(3) – p. 643-8.

142. Maskrey B.H. Emerging importance of omega-3 fatty acids in the innate immune response: molecular mechanisms and lipidomic strategies for their analysis. / B.H.Maskrey, I.L.Megson, A.G.Rossi, P.D. Whitfield // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2013 – Vol. 57 – p. 1390–400.
143. McGovern D.P. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. / D.P.McGovern, S.Kugathasan, J. H.Cho // *Gastroenterology.* – 2015 – Vol. 149(5) – p. 1163-76.
144. Meeker S. Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. / S.Meeker, A.Seamons, L.Maggio-Price, J.Paik. // *World J Gastroenterol.* – 2016 - Vol. 22(3) – p. 933-48.
145. Micallef M.A. Anti-inflammatory and cardioprotective effects of ω -3 polyunsaturated fatty acids and plant sterols in hyperlipidemic individuals. / M.A.Micallef, M.L.Garg // *Atherosclerosis.* – 2009 – Vol. 204 – p. 476–82.
146. Michalak A. Polyunsaturated Fatty Acids and Their Derivatives: Therapeutic Value for Inflammatory, Functional Gastrointestinal Disorders, and Colorectal Cancer. / A.Michalak, P.Mosińska, J.Fichna // *Front Pharmacol.* – 2016 – Vol. 7 p. 459.
147. Milaneschi Y. The association between low vitamin D and depressive disorders. / Y.Milaneschi, W.Hoogendijk, P.Lips et al. // *Mol Psychiatry.* – 2014 – Vol. 19 – p. 444–51.
148. Montgomery P. Low Blood Long Chain Omega-3 Fatty Acids in UK Children Are Associated with Poor Cognitive Performance and Behavior: A Cross-Sectional Analysis from the DOLAB Study. // *PLOS ONE.* - 2013; 8(6): e66697.
149. Mora J.R. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. / J.R.Mora, M.Iwata, U.H.von Andrian // *Nat Rev Immunol.* – 2008 – Vol. 8 – p. 685–698.
150. Mouli V.P. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. / V.P.Mouli, A.N.Ananthakrishnan // *Aliment Pharmacol Ther.* // 2014 – Vol. 39 – p. 125–36.

151. Mouli V.P. *Biologics and Inflammatory Bowel Disease* / V.P. Mouli, V.Ahuja // *GI Surgery Annual* – 2019 – vol. 25. - https://doi.org/10.1007/978-981-13-3227-2_3– p. 91-119|
152. Muise A.M. The age of gene discovery in very early onset inflammatory bowel disease. / A.M.Muise, S.B.Snapper, S.Kugathasan // *Gastroenterology*. – 2012 – Vol. 143(2) – p. 285-8.
153. Nakanishi S. Sex differences in the association between the eicosapentaenoic acid/arachidonic acid ratio and the visceral fat area among patients with type 2 diabetes / S.Nakanishi, C.Nagano, M.Miyahara, F.Sawano // *Intern Med*. – 2016 – Vol.55 – p.1269–74.
154. Ng S.C. Intestinal dendritic cells: their role in bacterial recognition, lymphocyte homing, and intestinal inflammation. / S.C.Ng, M.A.Kamm, A.Stagg, S.C.Knight // *Inflamm Bowel Dis*. – 2010 – Vol. 16(10) – p. 1787–807.
155. Nicholson I. Vitamin D as a therapy for colitis: a systematic review. / I.Nicholson, A.M.Dalzell, W.El-Matary // *J Crohns Colitis* – 2012 – Vol. 6(4) – p. 405–11.
156. Nielsen O.H. Rational management of iron-deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. / O.H.Nielsen, C.Soendergaard, M.E.Vikner, G.Weiss // *Nutrients* - 2018 – Vol.10 – p. E82–107.
157. Nielsen O.H. Role of vitamin D in the natural history of inflammatory bowel disease. / O.H.Nielsen, L.Rejnmark, A.C.Moss. // *J Crohns Colitis*. - 2018 – Vol.12(6) – p.742–52.
158. Nijman I.J. Targeted next-generation sequencing: a novel diagnostic tool for primary immunodeficiencies / I.J.Nijman, J.M. vanMontfrans, M.Hoogstraat// *J Allergy Clin Immunol*. – 2014 - 133(2) – p:529–34 doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.032.
159. Nilsson A. Effects of supplementation with ω -3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: a randomized controlled cross-over study. / A.Nilsson, K.Radeborg, I.Salo, I.Björck // *Nutr J*. – 2012 – Vol. 11 – p. 99.

160. Okada-Iwabu M. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity / M.Okada-Iwabu, T.Yamauchi, M.Iwabu et al. // *Nature*. / 2013 – Vol. 503 - p. 493–9.
161. Pappa H.M. Maintenance of Optimal Vitamin D Status in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Clinical Trial Comparing Two Regimens. / H.M.Pappa, P.D.Mitchell, H.Jiang, S.Kassiff // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* - June 2014 - 99(9):jc20134218 DOI: 10.1210/jc.2013-4218 SourcePubMed
162. Pappa H.M. Prevalence and risk factors for hypovitaminosis D in young patients with inflammatory bowel disease. / H.M.Pappa, E.J.Langereis, R.J.Grand, C.M.Gordon. // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2011 – Vol. 53(4) – p.361–364.
163. Pappa H. Skeletal health of children and adolescents with inflammatory bowel disease. / H.Pappa, M.Thayu, F.Sylvester et al. // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2011 - Vol.53(1) – p. 11–25.
164. Parikh K. Colonic epithelial cell diversity in health and inflammatory bowel disease. / Parikh K., Antanaviciute A., Fawcner-Corbett D. et al. // *Nature* – 2019 - Vol. 567(7746) – p. 49–55.
165. Pike J.W. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. / J.W. Pike, M.B.Meyer // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2012 – Vol. 38(1) – p. 13-27.
166. Qin J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. / J.Qin, R. Li, J. Raes et al. // *Nature* – 2010 – Vol. 464(7285) – p. 59-65.
167. Quach P. Quality improvement in pediatric inflammatory bowel disease: Moving forward to improve outcomes. / P.Quach, G.C.Nguyen, E.I.Benchimol // *World J Gastroenterol.* – 2013 – Vol. 19(38) – p. 6367–74.
168. Raman M., Milestone A. N., Walters J. R. et al. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2011; 4(1): 49–62.

169. Reich K.M. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: basic science and clinical review. / K.M.Reich, R.N.Fedorak, K.Madsen, K.I.Kroeker // *World J Gastroenterol.* – 2014 - Vol. 20(17) – p. 4934-47.
170. Rescigno M. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. / M.Rescigno, A Sabatino. // *J Clin Invest.*- 2009 – Vol. 119(9) – p. 2441–50.
171. Sakuraba A. Th1/Th17 Immune Response Is Induced by Mesenteric Lymph Node Dendritic Cells in Crohn's Disease. / A.Sakuraba, T.Sato, N.Kamada et al. // *Gastroenterology.* – 2009 – Vol. 137(5) – p. 1736–45.
172. Salim S. Y. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. / Salim S. Y., Söderholm J. D. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2011 - 17(1) – p. 362-81.
173. Salim S.Y. Air pollution effects on the gut microbiota: a link between exposure and inflammatory disease. / S.Y.Salim., G.G.Kaplan, K.L.Madsen // *Gut Microbes.* – 2014 – Vol. 5(2): 2.
174. Salim S.Y. Exposure to ingested airborne pollutant particulate matter increases mucosal exposure to bacteria and induces early onset of inflammation in neonatal IL-10-deficient mice. / S.Y.Salim, J.Jovel, E.Wine et al. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2014 – Vol.20(7) – p. 1129-38.
175. Sarra M. Interferon-gamma-expressing cells are a major source of interleukin-21 in inflammatory bowel diseases. / M.Sarra, I.Monteleone, C.Stolfi et al. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2010 – Vol. 16(8) – p. 1332-9..
176. Sartor R.B. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. - R. B.Sartor, G. D. Wu / *Gastroenterology.* – 2017 - Vol. 152(2) – p.327-339.e424.
177. Sato S. Relationship between 25-hydroxyvitamin D levels and treatment course of pulmonary tuberculosis / S.Sato, Y.Tanino, J.Saito // *Respir Investig.* – 2012 – Vol. 50 – p. 40–5.
178. Sentongo T.A. Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease. / T.A.Sentongo, E.J.Semaeo, N.Stettler et al. // *Am J Clin Nutr.* – 2002 – Vol.76 – p. 1077–81.

179. Serhan C.N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. // *Nature*. – 2014 – Vol.510 – p. 92–101.
180. Shahidi F. Omega-3 (ω -3) fatty acids in health and disease: part 1 – cardiovascular disease and cancer. / F.Shahidi, H.Miraliakbari // *J Med Food*. - 2004 – Vol. 7 – p. 387–401.
181. Shih D. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. / D.Shih S.R.Targan // *World J Gastroenterol*. – 2008 – Vol. 14(3) – p. 390–400.
182. Shaw M.H. The ever-expanding function of NOD2: autophagy, viral recognition, and T cell activation. / M.H.Shaw, N.Kamada, N.Warner et al. // *Trends Immunol*. – 2011 – Vol. 32(2) – p.73-9.
183. Simon P.L. Travis Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) / P.L.Simon Travis, D. Schnell, P.Krzeski et al. // *Gut* 2012;61:535e542. doi:10.1136/gutjnl-2011-300486
184. Sioen I. Dietary intake and food sources of total and individual polyunsaturated fatty acids in the Belgian population over 15 years old. / I.Sioen, K.Vyncke, M.De Maeyer et al. // *Lipids* – 2013 – Vol.48 – p. 729–38.
185. Soon I.S. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. / I.S.Soon, N.Molodecky, A.D.Rabi et al. // *BMC Gastroenterol*. – 2012 – Vol. 12(1) - p. 51.
186. Meeker S. Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. / S.Meeker, A.Seamons, L.Maggio-Price, J.Paik // *World J Gastroenterol*. – 2016 - 22(3) – p. 933-48.
187. Stenson W.F. The universe of arachidonic acid metabolites in inflammatory bowel disease: can we tell the good from the bad? // *Curr. Opin. Gastroenterol*. – 2014 – Vol. 30 - p. 347–51.
188. 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* – 2007 – 317 - p.1625–9.

189. Sugihara T. The increased mucosal mRNA expressions of complement C3 and interleukin-17 in inflammatory bowel disease. / T.Sugihara, A.Kobori, H.Imaeda et al. // Clin Exp Immunol. – 2010 – Vol. 160(3) – p. 386-93.
190. Swanson D. Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life. American Society for Nutrition. / Adv. Nutr. – 2012 – Vol. 3 – p.1–7.
191. Syed S. Vitamin D status is associated with hepcidin and hemoglobin concentrations in children with inflammatory bowel disease. / S.Syed, E.S.Michalski, V.Tangpricha et al. // Inflamm Bowel Dis – 2017 – Vol. 23 – p.1650–8.
192. Szigethy E. Inflammatory bowel disease. Child and Adolescent. Psychiatric Clinics of North America. 2010; 19(2): 301-18.
193. Tezuka H. Regulation of intestinal homeostasis by dendritic cells. / H.Tezuka, T.Ohteki // Immunological Reviews. – 2010 – Vol. 234(1) – p. 247–58.
194. Tiosano D. The role of vitamin D receptor in innate and adaptive immunity: a study in hereditary vitamin D-resistant rickets patients. / D.Tiosano, G.Wildbaum, V. Gepstein et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2013 – Vol. 98(4) – p. 1685–93.
195. Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. / D.Turner, S.H.Zlotkin, P.S.Shah, A.M.Griffiths // Cochrane Database Syst Rev.- 2009 - 1: CD006320
196. Uhlig H.H. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. // H.H.Uhlig, T.Schwerd, S.Koletzko et al. // Gastroenterology. 2014; 147(5): 990-1007.
197. Uhlig H.H. Clinical Genomics in Inflammatory Bowel Disease. / H.H.Uhlig, A.M.Muise // Trends Genet. – 2017 - Vol. 33(9) – p.629-641.
198. van Heel D.A., Fisher S.A., Kirby A. et al. Inflammatory bowel disease susceptibility loci defined by genome scan meta-analysis of 1952 affected relative pairs. / D.A. van Heel, S.A.Fisher, A.Kirby et al. // Hum Mol Genet. /- 2004 – Vol. 13 – p. 763–70.

199. Vedin I. Effects of docosahexaenoic acid-rich ω -3 fatty acid supplementation on cytokine release from blood mononuclear leukocytes: the OmegAD study. / I.Vedin, T.Cederholm, F.Y.Levi et al. // *Am J Clin Nutr.* - 2008 – Vol. 87 – p. 1616–22.
200. Wall R. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. / R.Wall, R.P.Ross, G.F.Fitzgerald, C.Stanton. // *Nutrition Reviews.* – 2010 – Vol. 68(5) – p.280–9.
201. Wang T.T. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. / T.T.Wang, B.Dabbas, D.Laperriere et al. // *J Biol Chem.* – 2010- Vol. 285(4) – p. 2227-31.
202. Watson RR, editor. Handbook of vitamin D in human health: Prevention, treatment and toxicity. The Netherlands: Wageningen Academic Publishers; 2013. pp. 372–90.
203. Wehkamp J. Inducible and constitutive beta-defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis / Wehkamp J., Harder J., Weichenthal M. et al. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2003 – Vol. 9(4) – p. 215-23.
204. Wilson M.S. Colitis and intestinal inflammation in IL10^{-/-} mice results from IL-13R α 2-mediated attenuation of IL-13 activity. / M.S.Wilson, R T.R.amalingam, A.Rivollier et al. // *Gastroenterology.* – 2011 – Vol. 140(1) – p. 254-64.
205. Wu S. Vitamin D, vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection. / S.Wu, J.Sun // *Discov Med.* – 2011 – Vol. 11(59) – p. 325-35.
206. Xue L.N. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis. / L.N.Xue, K.Q.Xu, W.Zhang et al. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2013 – Vol. 19 – p. 54–60.
207. Yang Y. East Meets West: the increasing incidence of inflammatory bowel disease in Asia as a paradigm for environmental effects on the pathogenesis of

- immune-mediated disease / Y.Yang, C.Owyang, G.D.Wu // *Gastroenterology* – 2016 – Vol. 151(6) – p. 1–5.
208. Yin K. Vitamin D and inflammatory diseases. / K.Yin, D.K.Agrawal // *J Inflamm Res.* – 2014 – vol. 7 – p. 69–87.
209. Yi-Zhen Zhang. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. / Yi-Zhen Zhang, Yong-Yu Li. // *World J Gastroenterol.* – 2014 – Vol.20(1) – p. 91–99.
210. Zakharova I.N. Vitamin D deficiency in young children in Russia. Results of a multicenter cohort study RODNICHOK (2013–2014). / I.N.Zakharova, S.V.Maltsev, T.E.Borovik et al. // *Vopr sovrem Current pediatrics.* – 2014 – Vol. 6:(13)/ - p. 30–34.
211. Zhang Y. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. / Y.Zhang, D.Y.Leung, B.N.Richers // *J Immunol.* – 2012 – Vol.188 – p. 2127–35.
212. Zuk O. The mystery of missing heritability: Genetic interactions create phantom heritability. / O.Zuk, E.Hechter, S.R.Sunyaev et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2012 – Vol. 109(4) – p. 1193-8.