

На правах рукописи

Каншина Антонина Александровна

**НАРУШЕНИЕ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Горелов Александр Васильевич

Официальные оппоненты:

Хавкин Анатолий Ильич - доктор медицинских наук, профессор, Обособленное структурное подразделение - Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева – ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, отделение гастроэнтерологии, заведующий отделением

Холодова Ирина Николаевна - доктор медицинских наук, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, профессор кафедры

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита состоится «___» _____ 2020 года в ___ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.040.10 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, 37/1 и на сайте <http://sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Актуальность исследования и степень разработанности темы

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) - группа идиопатических хронических воспалительных состояний, главным образом под этим термином подразумеваются две клинические формы - болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), которые могут иметь как общие, так и патогномоничные признаки [Воспалительная болезнь кишечника: глобальные перспективы. WGO, 2009].

На настоящий момент отсутствуют исчерпывающие сведения о причинах и механизмах развития ВЗК, однако очевидно, что они включают в себя генетические и экологические факторы, по-видимому, являются иммунологически опосредованными и реализуются при участии кишечной микробиоты [Baumgart DC, Carding SR, 2007].

В России распространенность ЯК составляет 20,4, БК - 3,7 на 100 тысяч населения [Ильяшенко М. Г., 2014]. Ежегодный прирост ЯК составляет 5-30 случаев на 100 тыс. населения, а БК - 5-20 случаев на 100 тыс. населения. [Яблокова Е.А. и соавт., 2015]. Особенно тревожно, что во всем мире наблюдается рост частоты ВЗК, прежде всего БК, у детей, заболеваемость которой варьирует от 1,5 до 11,4 на 100 000 детского населения [Лысенков В.А. и соавт, 2017, Benchimol EI et al., 2011]. В Санкт-Петербурге заболеваемость БК детского населения возросла за последние 10 лет более чем в 10 раз и составила 5,5 на 100 000, а

распространенность - 20 на 100 000 детей и подростков [Корниенко ЕА., 2014]. Примерно у трети пациентов манифестация ВЗК происходит до достижения 18-летнего возраста, при этом ВЗК имеют течение, отличное от взрослых, влияют на физическое развитие и половое созревание ребенка [Лысенков В.А. и соавт., 2017]. К современным эпидемиологическим тенденциям ВЗК относят ранний, до пятилетнего возраста, дебют [Шапкина О.А и соавт., 2016].

Результаты современных отечественных и зарубежных исследований указывают на значительную роль в патогенезе ВЗК изменений свёртывающей системы крови. При изучении особенностей гемостаза выявлено ухудшение гемореологических свойств крови, что лежит в основе нарушений микроциркуляции, обуславливает ишемические повреждения кишечника [Левин Г.Я., 2017]. Нарушения микроциркуляции усугубляются потерей воды и электролитными нарушениями на фоне хронической диареи.

Хроническое воспаление и повышенная кровоточивость кишечной стенки при воспалительных заболеваниях кишечника приводят к активации тромбоцитарного и плазменного гемостаза. Концентрация фибриногена, одного из белков острой фазы воспаления, значительно возрастает. В результате развивается дисбаланс свертывающей системы крови со склонностью к гиперкоагуляции, значительно повышается риск развития тромбоэмболических осложнений и

синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, это в свою очередь потенцирует воспаление в стенке кишечника [Danese et al., 2006, Stadnicki A. Et al., 2018].

Достаточно закономерным следствием нарушения гемореологии крови является повышенная частота венозных тромбозов (ВТЭ). При этом абсолютный риск ВТЭ у детей значительно ниже по сравнению с взрослыми (соответственно 9 и 24 случая на 10 000 пациентов в год), при этом риск их развития повышается при обострении воспаления кишечника. ВТЭ встречаются чаще при ЯК, чем при БК, прием препаратов 5- аминосалициловой кислоты так же увеличивает риск тромбозов. Наиболее частая локализация ВТЭ – сосуды головного мозга и мозговых оболочек, реже сосуды конечностей и брюшные [Turner D. et al., 2018]. Ещё одним патогенетическим механизмом поражения стенки кишки при воспалении может являться эндотелиальная дисфункция, которая способствует повышению проницаемости сосудов, миграции иммунокомпетентных клеток и выделению большого количества провоспалительных факторов [Ulcerative Colitis.

M. O'Connor, 2011]. Одним из комплексных показателей, отражающий функциональное состояние сосудистого эндотелия является концентрация нитратов/нитритов в плазме крови, уровень которых увеличивается при процессах воспаления.

В исследованиях показано расстройство микроциркуляции в слизистой оболочки полости рта - увеличение диаметра артериолярной и веноулярной частей капилляров пародонта, а также деформация микрососудов при ВЗК, что свидетельствует о развитии ангиопатий [Тытюк С.Ю. 2016]. Вместе с тем, выявлено и развитие компенсаторных процессов, выражающихся в увеличении секреции фибробластами ангиогенных факторов [Васильева Е.А. и др., 2015].

Однако, на данный момент можно констатировать тот факт, что изменения гемостаза при ВЗК исследованы недостаточно. Знание этих механизмов имеет не только теоретическую ценность в плане уточнения патогенеза ВЗК, но и может способствовать оптимизации терапии и улучшению исходов заболеваний.

Степень разработки темы исследования

Воспалительные заболевания кишечника у детей являются предметом особого интереса ведущих учёных России и зарубежья вследствие растущей распространённости, все более раннего дебюта и быстрого прогрессирования. В работах отечественных и зарубежных учёных достаточно полно описаны эпидемиология и основные клинические проявления ВЗК. У детей, что нашло отражение исследованиях А.В. Горелова, А.С. Потапова, Van Assche G. et al., Van den Besselaar A.

Однако, патогенез ВЗК на настоящий момент недостаточно ясен, непонятно, что является триггером аутоиммунной патологии, неизвестны причины изменения структуры ВЗК. Возможно, рост БК связан с большими диагностическими возможностями, изменённым иммунологическим фоном, патоморфозом ВЗК. Одним из неясных аспектов патогенеза ВЗК является роль изменений гемостаза, в

частности, свёртывающей системы крови. Расшифровка этих механизмов позволила бы повысить эффективность терапии обострений состояние здоровья в ремиссии заболевания.

Цель работы

Дать характеристику свёртывающей системы крови и функционального состояния эндотелия в динамике воспалительных заболеваний кишечника у детей для совершенствования патогенетически обоснованных мероприятий, направленных на повышение эффективности терапии и профилактику осложнений.

Задачи исследования

Установить частоту и основные клиничко-лабораторные проявления желудочно-кишечных кровотечений у детей с язвенным колитом и болезнью Крона при манифестации заболевания и в период обострения.

Охарактеризовать функциональное состояние сосудистого эндотелия по суммарной концентрации нитратов и нитритов в крови у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Изучить состояние тромбоцитарного звена свёртывающей системы крови по степени агрегации тромбоцитов, среднему размеру агрегатов у детей, больных воспалительными заболеваниями кишечника.

Изучить состояние коагуляционного звена свёртывающей системы крови по активированному частичному тромбопластиновому времени, тромбиновому времени, уровню фактора Виллебранда и D-димера.

Проследить динамику изменения функционального состояния сосудистого эндотелия, тромбоцитарного и коагуляционного звеньев свёртывающей системы крови в ходе купирования обострения воспалительного заболевания кишечника.

Основные положения, выносимые на защиту

Кровотечения из желудочно-кишечного тракта имеют место в трёх четвертях случаев в дебюте ЯК и в 40% в дебюте БК, при последующих обострениях актуальность проблемы нарастает, клиничко-патогенетическое значение геморрагического синдрома при ВЗК состоит в формировании анемии у 10% детей и латентного железодефицитного состояния у трети (34,6%) больных.

В период обострения у детей с ЯК и БК достоверно повышается суммарная концентрация нитратов и нитритов в крови, что свидетельствует о дисфункции эндотелия в ходе воспалительной реакции сосудистой стенки кишечника.

У пациентов с ВЗК в период обострения имеет место снижение способности к начальному этапу формирования тромба, выявляемое при ЯК по степени агрегации тромбоцитов, при БК по среднему размеру тромбоцитарных агрегатов, нарушения тромбообразования сохраняются после купирования обострения.

В период обострения ВЗК у детей выявлены нарушения в конечном этапе свёртывающей системы крови гиперкоагуляционной направленности – укорочение времени формирования фибринового сгустка по показателю ТВ, повышение уровня vWF в крови, а так же увеличение фибринолитической активности по содержанию в крови D- димера, степень нарушений гемостаза коррелирует с выраженностью воспалительного синдрома.

В ходе купирования обострения на фоне применения противовоспалительной терапии происходит нормализация содержания NOx в крови, ТВ и концентрации D-димера, уровень vWF при обоих нозологических формах имеет тенденцию к повышению, нарушения тромбообразования после купирования симптомов обострения ВЗК сохраняются.

Научная новизна

В ходе работы выявлена частота желудочно-кишечных кровотечений при манифестации, а также в период обострения ВЗК, показано их значение в формировании анемии и латентного железодефицитного состояния в данной клинической группе. Впервые выявлено снижение способности к начальному этапу формирования тромба, выявляемое при ЯК по степени агрегации тромбоцитов, при БК по среднему размеру тромбоцитарных агрегатов, показано, что эти изменения частично сохраняются после купирования обострения.

Установлено развитие обратимой дисфункции эндотелия, как компонента воспалительной реакции сосудистой стенки кишечника при обострении ВЗК. В период обострения ВЗК у детей выявлены нарушения гиперкоагуляционной направленности в конечном этапе свёртывающей системы крови – укорочение времени формирования фибринового сгустка по показателю ТВ, а также увеличение фибринолитической активности по содержанию в крови D-димера. Полученные данные о состоянии системы свёртывающей системы крови у детей с ВЗК позволяют выявить новые аспекты в патогенезе поражений кишечника при ЯК и БК.

Практическая значимость

Результаты исследования легли в основу дополнений к клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ВЗК, призванных конкретизировать и совершенствовать терапию обострений, профилактику и осложнений патологического процесса с учётом установленных нарушений.

В частности, показанное нами наличие обратимой дисфункции эндотелия по уровню суммарной концентрации нитратов и нитритов в крови может служить обоснованием для использования показателя как дополнительного, раннего маркера обострения ВЗК, обосновывает назначение ангиопротекторных средств в составе комплексной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных данных обеспечивается достаточным объёмом выборки, а также использованием современных методов статистической обработки. Основные результаты

диссертационной работы были представлены на следующих научных конференциях и Конгрессах: на IX и XIV ежегодных научно-практических конференциях «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, ноябрь 2013, ноябрь 2018); научно-практической конференции, посвящённой памяти Н.Ф. Филатова, В.И. Молчанова, Ю.Ф. Домбровской, Л.А. Исаевой. «Актуальные вопросы педиатрии.» Москва май 2016; I Московском городском съезде педиатров. «Трудный диагноз в педиатрии». Преодолевая барьеры. Мультидисциплинарный подход, Москва ноябрь 2015.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует профилю 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 так же особенностей свёртывающей системы крови детского организма при данных патологических состояниях.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 2 статьи – в журнале, включённом в международную базу цитирования Scopus.

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

Результаты настоящего исследования внедрены в работу отделений Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, используются в учебном процессе для студентов, интернов и клинических ординаторов на кафедре детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России.

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, оформление публикаций по результатам исследований. Иммунологические и биохимические исследования полностью выполнены автором. Диссертантом сформулированы основные научные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, трёх глав, включающих 3 клинических примера, заключения, выводов, практических рекомендаций. Текст диссертации иллюстрирован 11 таблицами и 10 рисунками. Список литературы включает 223 источника, из них 98 отечественных и 125 иностранных публикаций.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленных нами задач и цели исследования в период с 2013 по 2016 гг. было обследовано 78 детей в возрасте от 3 до 15 лет с впервые выявленным диагнозом ВЗК, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова.

В результате комплексного клинико-инструментального и лабораторного обследования у 37 детей был установлен диагноз ЯК, у 41 – БК. Группу сравнения составили 34 условно здоровых ребёнка, при этом средний возраст и гендерный состав группы сравнения был сопоставим с основными группами. Критериями отбора в группу сравнения служило отсутствие болевого абдоминального и геморрагического синдромов, болезней крови, ЖКТ, аллергической и аутоиммунной патологии. Все дети группы сравнения относились к 1 или 2а группам здоровья. Диагноз ВЗК устанавливался нами в соответствии с отечественными и международными рекомендациями (Г.И.Воробьев, И.Л.Халиф, 2008, В.Т.Ивашкин и соавт., 2015, WGO, 2009). Оценка степени тяжести и эффективности проводимой терапии проводилась по стандартным методикам - педиатрический индекс активности язвенного колита (PUCAI) и педиатрический индекс активности болезни Крона (PCDAI) (Денисова М.Ф. и др., 2013, Клинические рекомендации, Союз педиатров России 2016).

Детям проводилось стандартное гастроэнтерологическое обследование: биохимический анализ крови, включая количественное определение СРБ, белковые фракции, копрограмма, фиброколоноскопия (ФКС), эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, посев кала на патогенные микроорганизмы, по показаниям компьютерная томография, капсульная эндоскопия ЖКТ. В ходе ФКС и ЭГДС проводился забор биоптатов слизистой оболочки соответствующих отделов ЖКТ с дальнейшим их морфологическим исследованием. В качестве специфических маркеров ВЗК, нами определялись аутоантитела к цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов (ANCA) при ЯК и антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) при БК. Копрологические синдромы оценивали в соответствии с рекомендациями Денисова М.Ю., 1999. Определение скрытой крови в кале проводилось при помощи бензидиновой пробы в модификации Грегерсена, которая позволяет сделать положительное заключение при минимальной концентрации гемоглобина 0,05 мг/г кала.

Для определения особенностей свёртывающей системы крови больных ВЗК так же назначались тесты, характеризующие состояние всех его звеньев (число, размер и агрегация тромбоцитов, фактор Виллебранда, АЧТВ, тромбиновое время, фибриноген, D- димер). Исследования проводились в клиническом отделе инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора г.Москвы.

Все исследования проводились с информированного согласия родителей больных детей в соответствии с общепринятыми этическими нормами в строгом соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000г.) на основании разрешения локального этического комитета. По своему дизайну исследование было проспективным, сравнительным.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с использованием современных математических методов, соответствующих критериям доказательной медицины. Критическое значение уровня значимости p принимали за равный или менее 0,05. В исследовании применяли простой случайный отбор, когда из всей генеральной совокупности случайным образом формируется выборка. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Primer of Biostatistics 4.03 и статистического модуля программы Microsoft Excel 2010 на персональном компьютере.

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст дебюта заболевания среди детей, включённых в исследование колебался от 3 до 15 лет, очень ранний дебют ВЗК, в возрасте до 5 лет наблюдался у 7 детей, в том числе у 4 с ЯК и 3 с БК. В группе детей с диагнозом ЯК средний возраст манифестации симптомов составил $7,1 \pm 2,7$ г, при БК $7,6 \pm 3,2$ г, различие в возрасте не достоверно ($p > 0,05$). Однако обращает на себя внимание, что при БК значительно больше промежуток времени между появлением симптомов и постановкой диагноза, что обуславливает позднее начало лечения. При ЯК он составил, в среднем $0,34 \pm 0,19$ г, то есть около 4 месяцев, при БК $1,23 \pm 0,68$ г, различие достоверное ($p < 0,05$).

По нашим данным обычно ЯК у детей манифестируется более ярко, в дебюте этого заболевания можно выделить в качестве типичных такие симптомы как диарея со слизью и кровью, повышение температуры, дебют БК обычно происходит более постепенно без появления специфической ни для ВЗК, ни для поражений кишечника в целом симптомов (табл. 1).

Таблица 1 – Частота основных симптомов манифестации ЯК и БК у детей

Симптомы	Дети с ЯК, n=37		Дети с БК, n=41		Р	χ^2
	абс.	%	абс.	%		
Боль в животе	16	43,2	36	87,8	0,01	17,4
Диарея	35	94,6	22	53,7	0,01	16,2
Слизь в стуле	30	81,1	18	43,9	0,01	11,4
Кровь в стуле	27	73,0	16	39,0	0,02	9,1
Метеоризм	23	62,2	16	39,0	0,04	4,2
Повышение Т до 38°C	9	24,3	6	14,6	0,28	1,2
Повышение Т выше 38°	2	5,4	0	-	0,05	2,7
Всего гипертермия	11	29,7	6	14,6	0,1	2,6
Астенический синдром	8	21,6	7	17,1	0,61	0,25

Таким образом, нами доказано, что в дебюте ЯК достоверно чаще имеет место диарея, наличие в стуле слизи и примеси крови, метеоризм, так же отмечается большая частота гипертермического синдрома, в дебюте БК достоверно чаще отмечается боль в животе ($p<0,05$), что затрудняет диагностику этого заболевания.

Несколько иная клиническая картина имела место у детей на момент поступления в стационар с обострением уже текущего ВЗК с анамнезом заболевания от нескольких месяцев до 5 лет (табл.2).

Таблица 2– Частота основных симптомов обострения ЯК и БК у детей

Симптомы	Дети с ЯК, n=28		Дети с БК, n=32		Р	χ^2
	абс.	%	абс.	%		
Боль в животе	19	67,9	30	93,8	0,01	5,9
Диарея	27	96,5	19	59,4	0,01	8,3
Слизь в стуле	27	96,5	11	34,4	0,01	17,2
Кровь в стуле	25	89,3	16	50,0	0,01	10,5
Метеоризм	18	64,3	12	37,5	0,04	4,3
Гипертермия	7	25,0	4	12,5	0,2	1,6
Астенический синдром	13	46,4	7	21,8	0,04	4,1

При обострении уже имевшегося ВЗК по сравнению с манифестацией отмечается нарастание частоты болевого и астенического синдромов, кроме этого, нами установлено, что при обострении ВЗК в динамике от нескольких месяцев до 5 лет усиливается актуальность такого важного симптома как желудочно-кишечное кровотечение.

Среди включённых в исследование, преобладала среднетяжелая форма заболевания 55 детей (70,5%), реже встречалось тяжёлая – 17 детей (21,8%), незначительную долю детей с лёгкой формой (6 детей – 7,7%) можно объяснить, во первых, тем, что в детском возрасте отмечается более тяжёлое течение ВЗК, а во-вторых, большинство детей с лёгкой формой лечатся амбулаторно.

Закономерно, что нами были установлены и определённые особенности локализации воспалительного процесса в ЖКТ. Известно, что при ЯК имеет место поражение только толстой кишки и оно распространяется в проксимальном направлении от прямой кишки, а при БК поражения носят сегментарный характер, могут отмечаться на любом этаже ЖКТ, однако, наиболее типичная локализация – терминальный отдел подвздошной кишки, откуда и происходит второе название БК – терминальный илеит.

У пациентов с ЯК, преобладало субтотальное поражение толстой кишки, когда затрагивались не только нижние отделы (прямая и сигмовидная кишка), но и поперечный отдел ободочной кишки (24 ребенка – 64,9%), реже отмечалось поражение только нижних отделов (правосторонний колит) (12 детей – 32,4%). При БК преобладающим уровнем поражения среди обследованных детей являлись терминальный отдел подвздошной и толстая кишка (34 ребенка – 82,9%), причём в 41,5% случаев отмечалось поражение терминального отдела подвздошной кишки (терминальный илеит) в сочетании сегментарными поражениями различных отделов толстой кишки.

В части случаев имело место сочетанное или изолированное поражение ВОПТ (5 детей – 12,2%), у 2 детей (4,9%) отмечалось поражение аноректальной зоны.

Кроме этого, нужно отметить, что у 4 детей (9,8%) течение БК осложнялось образованием свищей и стриктур (рис. 1).

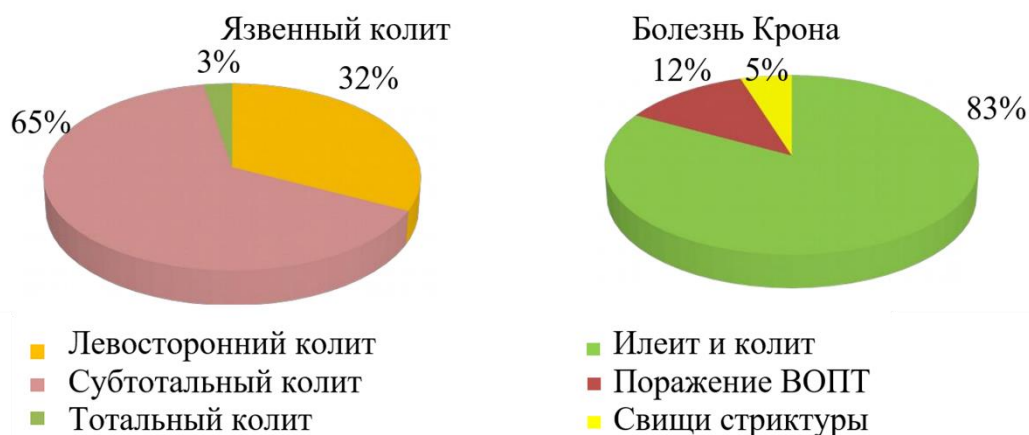


Рисунок 1 – Формы поражения отделов ЖКТ при ЯК и БК

При ВЗК, как аутоиммунной патологии развивается воспалительный ответ. Нами была проведена сравнительная оценка гематологических, биохимических и иммунологических показателей при ЯК и БК. В общем анализе крови отмечены достоверные различия между пациентами с ВЗК и условно-здоровыми детьми по таким показателям, как лейкоцитоз, относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов и эозинофилов, количеству тромбоцитов, так же имеется достоверное отличие по показателю СОЭ между ЯК и группой сравнения.

Следует отметить и наличие внекишечных проявлений, в частности при БК – у 3 детей (7,3%) было выявлено поражение суставов в виде сакроилеита и коксита, у четверти детей (24,4%) имела место задержка физического развития – их весо-ростовые показатели находились в зоне ниже -1σ. При ЯК в 2 случаях (5,4%) развивался артрит, у 7 детей (18,9%) отмечалось снижение весо-ростовых показателей.

Среднее содержание эритроцитов и гемоглобина во всех сравниваемых группах не выходили за границы нормы и достоверно не различались, однако, обращает на себя снижение цветового показателя у детей с ВЗК, что свидетельствует о формировании у них латентного дефицита железа (табл. 3).

Таблица 3 – Показатели общего анализа крови у детей с язвенным колитом и болезнью Крона

Показатель	ЯК, n=37	БК, n=41	Группа сравнения n=34	P<0,05
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,8±0,6	4,7±0,5	4,4±0,2	-
Гемоглобин, г/л	117,9±10,2	118,4±9,8	126,1±7,2	-
Цветовой показатель	0,74±0,09	0,76±0,09	0,86±0,11	-

Примечание: P1 – различие между ЯК и группой сравнения P2 – различие между БК и группой сравнения

Индивидуальный анализ выявил наличие анемии (уровня Hb ниже 110 г/л) у 8 детей с ВЗК,

что составило 10,3% от обследованных. Все гематологические изменения при ЯК и БК были однонаправленными и ни по одному из параметров нами не было отмечено различий между нозологическими формами ВЗК Маркерами воспаления, в том числе аутоиммунного, в биохимическом анализе крови считаются повышение уровня γ -глобулинов, α 1-глобулины, С-реактивный белок, фибриноген. Нами было отмечено повышение большинства перечисленных показателей в группе детей с ВЗК, что свидетельствует о развитии воспалительной реакции. Полученные данные так же подтверждают диагностическую значимость определения в крови белковых фракций: у пациентов с ВЗК относительное содержание фракций глобулинов α 1, α 2 и γ оказалось достоверно выше, чем в группе сравнения и СРБ ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 4 – Некоторые биохимические показатели у детей с язвенным колитом и болезнью Крона

Показатель	ЯК, n=37	БК, n=41	Группа сравнения n=34	P<0,05
Общий белок, г/л	75,6 $\pm$ 4,9	74,3 $\pm$ 5,1	78,1 $\pm$ 7,2	-
Альбумин, %	56,7 $\pm$ 4,2	59,2 $\pm$ 3,8	68,6 $\pm$ 6,1	-
α 1-глобулины, %	5,3 $\pm$ 0,27	4,2 $\pm$ 0,29	3,3 $\pm$ 0,31	P ₁ , P ₂
α 2-глобулины, %	10,6 $\pm$ 0,95	12,1 $\pm$ 0,98	7,7 $\pm$ 0,83	P ₁ , P ₂
β –глобулины, %	11,2 $\pm$ 1,4	10,1 $\pm$ 1,1	9,6 $\pm$ 0,93	-
γ - глобулины, %	16,2 $\pm$ 1,1	14,4 $\pm$ 0,96	10,8 $\pm$ 0,65	P ₁ , P ₂
СРБ, мг/л	10,7 $\pm$ 1,85	9,3 $\pm$ 1,54	0,39 $\pm$ 0,11	P ₁ , P ₂
Фибриноген, г/л	2,93 $\pm$ 0,77	3,72 $\pm$ 1,52	3,5 $\pm$ 0,98	-
Трансферрин, г/л	3,6 $\pm$ 0,29	3,2 $\pm$ 0,25	2,6 $\pm$ 0,23	P ₁
АлАТ, у.е.	25,6 $\pm$ 2,4	28,8 $\pm$ 3,8	22,8 $\pm$ 4,1	-
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	12,9 $\pm$ 0,45	13,3 $\pm$ 0,44	6,7 $\pm$ 0,25	P ₁ , P ₂
П/я нейтрофилы, %	5,2 $\pm$ 0,21	5,7 $\pm$ 0,26	1,7 $\pm$ 0,15	P ₁ , P ₂
С/я нейтрофилы, %	53,3 $\pm$ 2,9	48,8 $\pm$ 3,2	52,5 $\pm$ 3,7	-
Эозинофилы, %	6,8 $\pm$ 1,9	7,3 $\pm$ 1,5	3,1 $\pm$ 1,0	P ₁ , P ₂
Лимфоциты, %	28,8 $\pm$ 2,8	30,4 $\pm$ 2,5	34,6 $\pm$ 3,1	-
Моноциты, %	6,1 $\pm$ 2,0	7,3 $\pm$ 2,3	5,5 $\pm$ 1,2	-
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	368,2 $\pm$ 37,4	341,5 $\pm$ 31,2	232,5 $\pm$ 24,8	P ₁ , P ₂
СОЭ, мм/ч	25,4 $\pm$ 2,6	22,7 $\pm$ 2,5	8,8 $\pm$ 1,9	P ₁ , P ₂

Примечание: P₁ – различие между ЯК и группой сравнения P₂ – различие между БК и группой сравнения

Достоверных различий между сравниваемыми группами по уровню фибриногена в крови нами выявлено не было, изменения при ЯК и БК носили разнонаправленный характер, однако этот факт не исключает нарушения процессов формирования фибринового сгустка на локальном уровне, например в стенке кишечника.

В пользу латентного железодефицитного состояния у пациентов с ВЗК свидетельствует установленное нами достоверное снижение уровня сывороточного железа, а так же повышение концентрации трансферрина в крови, в последнем случае различие достоверно только между группой сравнения и ЯК. Признаки латентного железодефицитного состояния установлены нами у 14 детей с ЯК (37,8%) и у 13 детей с БК (31,7%), а всего по обеим формам ВЗК у 27 (34,6%).

У всех пациентов было проведено копрологическое исследование. При исследовании кала нами выявлена различная частота копрологических синдромов (Таблица 5).

Таблица 5 – Частота копрологических синдромов у детей с ЯК и БК

Синдром недостаточности пищеварения	Симптомы, составляющие синдром	ЯК, n=37		БК, n=41		Р
		абс	%	абс	%	
Желудочного	Непереваренные мышечные волокна	1	2,7	6	14,6	<0,05
Панкреатического	Нейтральный жир Мышечные волокна Крахмал	5	13,5	17	41,5	<0,05
Билиарного	Мыла, жирные кислоты Крахмал	4	10,8	9	22,0	>0,05
Толстокишечного	Клетчатка Йодофильная флора Лейкоциты, слизь	13	35,1	5	12,2	<0,05
Всего		23	62,2	37	90,2	<0,05

В частности, при БК достоверно чаще отмечается недостаточность желудочного и панкреатического пищеварения, при ЯК чаще встречался колидистальный синдром (слизь, лейкоциты, йодофильная флора). Большая частота синдромов нарушенного переваривания и всасывания при БК может обуславливать и большую выраженность нутритивных нарушений.

Определение скрытой крови в кале проводилось при помощи бензидиновой пробы в модификации Грегерсена, которая позволяет сделать положительное заключение при минимальной концентрации гемоглобина 0,05 мг/г кала.

Положительная реакция указывает на кровотечение из любого отдела ЖКТ, при этом заключение может быть ложноположительным при употреблении мясных продуктов, либо приеме некоторых лекарственных препаратов, например, содержащих железо либо висмут [Бунова С.С., 2014]. На момент исследования бензидиновая проба оказалась положительной у 10 детей с БК (24,4%) и 12

детей с ЯК(32,4%).

Наиболее чувствительным тестом, отражающим воспаление слизистой оболочки ЖКТ в настоящее время считается фекальный кальпротектин [Венедиктова М.М., 2011]. Он используется не только в первичной диагностике ВЗК, но и для определения активности воспалительного процесса, оценки эффективности терапии. У большинства обследованных детей уровень кальпротектина в кале был повышен, его среднее содержание у детей с ЯК составило 317,3+89,6 мг/г, у детей с БК 265+37,6 мг/г. В группе сравнения уровень фекального кальпротектина составил 17,2+8,1 мг/г.

Важное значение в диагностике ВЗК придаётся определению специфических иммунологических маркеров аутоиммунных процессов. Нами в ходе исследования проводилось определение в крови титра антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA) к компонентам цитоплазмы нейтрофилов, которые являются наиболее специфическими для ЯК и антител к сахаромидетам (ASCA). Положительный или отрицательный результаты тестов на ASCA и pANCA при наличии клиничко-лабораторной картины ВЗК позволяют дифференцировать БК от ЯК. В группе обследованных нами детей положительный результат теста на антитела к сахаромидете отмечался почти у половины детей с обострением БК (рис. 2).

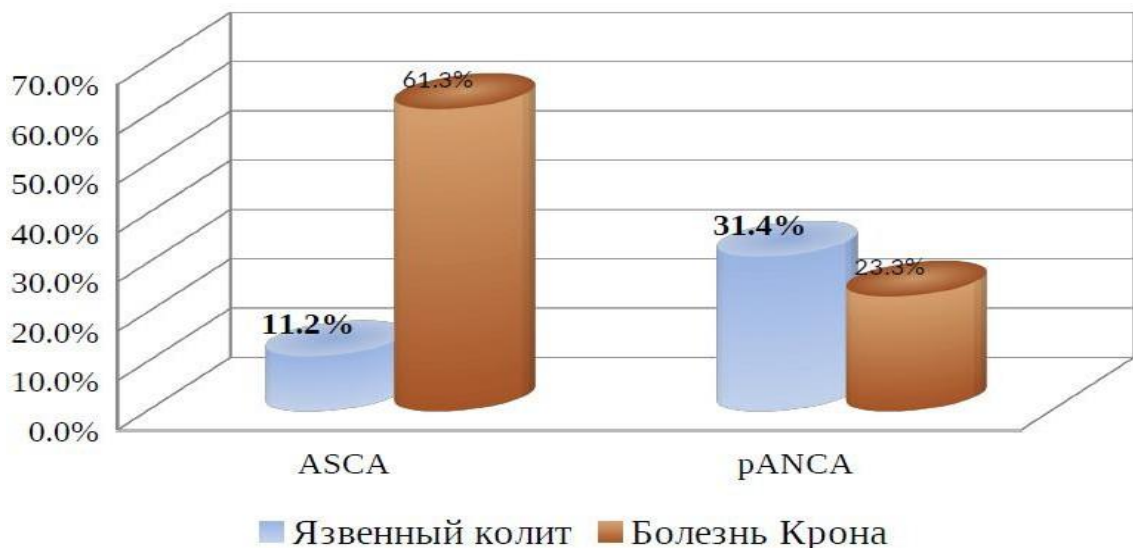


Рисунок 2 – Частота положительных результатов тестов на ASCA и pANCA у детей с язвенным колитом и болезнью Крона

Тест на pANCA показал меньшую диагностическую ценность как для первичной диагностики ВЗК, так и для дифференциальной диагностики отдельных форм.

Золотым стандартом диагностики ВЗК является эндоскопия отделов ЖКТ с гистологическим обследованием биоптатов слизистой оболочки поражённых участков. В ходе исследования всем детям с ВЗК проводилась колоноскопия, а детям с БК ещё и эзофагогастродуоденоскопия.

Эндоскопически при ЯК во всех случаях отмечалось воспаление слизистой оболочки прямой кишки, непрерывно распространявшееся в проксимальном направлении на большую или меньшую

часть ободочной кишки. Слизистая оболочка зернистая, полнокровная, влажная за счёт большого количества слизи и крови, местами прослеживались множественные петехиальные кровоизлияния, контактная кровоточивость, отмечались эрозии, язвенные дефекты различной формы и размеров, часто сливные. Признаки кровотечения при эндоскопическом обследовании были выявлены нами у 29,7% детей с ЯК.

Гистологически ЯК характеризуется наличием инфильтрат, состоящего из лимфоцитов, моноцитов с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов локализующегося в собственной пластинке слизистой оболочки. Было отмечено наличие гранулоцитарной инфильтрации поверхностного эпителия с формированием внутриэпителиальных микроабсцессов. Изменения крипт в виде укорочения и «почкования» встречались в большинстве случаев, но не носили распространённого характера (67,6%). В ряде случаев в нисходящей части ободочной кишки обнаруживались псевдополипы (15,9%), что указывает на длительность процесса.

Эндоскопическая картина при БК отличалась полиморфизмом в зависимости от стадии и характеризовалась различной протяжённостью и сегментарностью воспалительного процесса. У большей части обследованных слизистая оболочка имела вид «стёганого одеяла» с матовой поверхностью, сосудистый рисунок был смазан или отсутствовал, обнаруживались эрозии по типу афт с отдельными поверхностными изъязвлениями и фибринозными наложениями (21,9%).

Контактная кровоточивость была выражена существенно меньше, чем при ЯК, примесь крови в кишечном содержимом была отмечена только у 8 детей (19,5%). В ряде случаев эндоскопически выявлялись глубокие продольные язвенные дефекты, пересечение которых создавало вид «булыжной мостовой» (14,6%).

Гистологически при БК обнаруживалась хроническая воспалительная лимфоплазмочитарная, с примесью нейтрофилов инфильтрация всех слоев (19,5%), либо только слизистой оболочки и подслизистого слоя (80,5%) стенки кишки. В качестве патогномоничного признака БК нами расценивалось появление эпителиоидноклеточных гранул, содержащих пять или более эпителиоидных клеток с примесью гигантских клеток Пирогова–Лангханса. Однако, они были обнаружены в биоптатах только 12 детей с БК (29,3%).

Таким образом, в ходе клинико-лабораторного обследования детей с впервые выявленными, либо находящимися в фазе обострения ВЗК, нами была установлена значительная роль в патогенезе нарушений свёртывающей системы крови, кровопотери и связанной с ними постгеморрагическими состояниями.

Очевидно, изучение различных сторон свёртывающей системы крови, выявление и коррекция её нарушений могут обеспечить профилактику наиболее частых осложнений ВЗК - желудочно-кишечных кровотечений и анемии, способствовать лучшему контролю за заболеванием. В связи с этим нами в рамках настоящей работы было проведено исследование различных

звеньев свёртывающей системы крови.

Нами были определены основные маркеры, характеризующие состояние звеньев свёртывающей системы крови. В частности, о состоянии сосудистого звена мы судили по суммарной концентрации нитратов и нитритов в крови, уровень которых увеличивается при процессах воспаления. Известны такие эффекты NO как ингибция агрегации тромбоцитов, воздействие на фибринолитическую активность крови, регуляция высвобождения активатора плазминогена и ингибитора-1 активатора плазминогена, участие в растворении тромбоцитарных агрегатов.

Согласно полученным нами данным, суммарная концентрация нитратов и нитритов (NOx) в группе сравнения составила $14,1 \pm 7,3$ (95% ДИ 12,1 - 17,2) мкмоль/л. Наиболее высоким уровнем NOx оказался в группе детей с БК $22,7 \pm 9,7$ (95% ДИ 17,4 - 28,0) мкмоль/л, различие с группой сравнения достоверно ($p < 0,05$). У детей с ЯК средний уровень NOx в крови составил $21,4 \pm 17,4$ (95% ДИ 15,7 - 27,1) мкмоль/л. Выявленное повышение суммарной концентрации NO у пациентов с ВЗК свидетельствует о развитии воспалительной реакции сосудистой стенки. Была установлена прямая корреляционная связь выше средней степени между уровнями NOx в крови и кальпротектина в кале ($R_{xy} = 0,524$). Тромбоцитарное звено свёртывающей системы крови оценивалось по показателям - степени агрегации тромбоцитов и размера агрегатов. Степень агрегации тромбоцитов составила в группе сравнения $46,5 \pm 7,1$ (95% ДИ 44,0 - 49,1)%, средний размер агрегатов $12,2 \pm 2,2$ (95% ДИ 11,8-13,6) отн. ед. В группе больных ЯК степень агрегации составила $34,7 \pm 20,8$ (95% ДИ 27,8-41,2), средний размер агрегатов $12,2 \pm 2,6$ (95% ДИ 10,3-14,1) отн. ед., при БК степень агрегации составила $49,9 \pm 18,7$ (95% ДИ 44,0-45,8)%, средний размер агрегатов $9,8 \pm 4,8$ (95% ДИ 8,3-11,3) отн. ед. В данном случае наблюдаются разнонаправленные изменения обоих показателей, характеризующий тромбоцитарное звено - у пациентов с ЯК наблюдается снижение степени агрегации тромбоцитов и по отношению к группе сравнения, и по отношению к пациентам с БК, различие достоверно ($p < 0,05$). Таким образом, при ЯК можно констатировать снижение способности к начальному этапу формирования тромба, что может объяснить большую частоту кровотечений при этой патологии. Степень агрегации тромбоцитов при БК не отличалась от группы сравнения, однако, при БК выявлено достоверное уменьшение размеров тромбоцитарных агрегатов, что, очевидно, указывает на снижение функциональных свойств тромбоцитов. Приведённые данные, на наш взгляд свидетельствуют о нарушении тромбоцитарного звена при обеих формах ВЗК, однако, механизмы нарушений имеют особенности.

О состоянии коагуляционного звена свёртывающей системы крови мы судили на основании таких показателей, как АЧТВ, ТВ, уровень фибриногена, фактора Виллебранда и D-димера в крови. Согласно полученным результатам в группе сравнения уровень vWF составил $126,9 \pm 38,0$ (95% ДИ 113,7 - 140,2)%. При ЯК и БК этот показатель повышался соответственно до $150,2 \pm 31,6$

(95% ДИ 118,4- 181,8)% и 153,2±36,2 (95% ДИ 116,4 –189,4)%, однако, различия недостоверны ($p>0,05$). Повышение уровня vWF можно рассматривать как компенсаторный механизм, обеспечивающий гиперкоагуляцию в условиях недостаточности тромбоцитарного звена, направленный на улучшение взаимодействия между плазменным и тромбоцитарным звеньями гемостаза в условиях кишечного кровотечения. По нашим данным достоверно значимых отклонений АЧТВ у пациентов с ВЗК нет (табл. 6).

Таблица 6 – Показатели коагуляционного звена гемостаза у детей с язвенным колитом и болезнью Крона

Показатель	ЯК, n=37	БК, n=41	Группа сравнения n=34	P<0,05
АЧТВ, сек	28,8±14,8	31,4±3,8	31,2±3,8	-
ТВ, сек	5,6±1,3	6,0±1,2	11,8±1,4	P ₁ , P ₂
Фибриноген, г/л	2,9±0,7	3,7±1,52	3,5±0,98	
D-димер, нг/мл	301,8±39,8	474,6±68,3	213,5±35,0	P ₁ , P ₂

Примечание: P₁ – различие между ЯК и группой сравнения P₂ – различие между БК и группой сравнения

Нами установлены нарушения в конечном этапе свёртывающей системы крови – укорочение времени формирования фибринового сгустка по показателю ТВ, а также увеличение содержания в крови D-димера, что указывает на усиление процессов фибринолиза.

В ходе госпитализации, которая продолжалась от 17 до 28 дней, дети получали противовоспалительную и адьювантную терапию в соответствии с принятыми в РФ стандартами [ЯК Протокол, 2016, Румянцев В.Г., 2005]. Лечение в зависимости от тяжести течения и формы болезни включало в себя препараты 5- аминосалициловой кислоты (месалазин) в суточной дозе до 50 мг/кг внутрь или per rectum в виде свечей, клизм или пенки, системную (преднизолон, метипред 1-2 мг/кг/сут) или, реже местную (будесонид) терапию глюкокортикостероидами, иммуносупрессанты (азатиоприн 1-2 мг/кг/сут). В части случаев проводилась биологическая терапия препаратами моноклональных антител (5 детей с БК) – инфликсимаб или адалимумаб. Кроме этого, в соответствии с протоколами детям проводилась деконтаминация кишечника, как правило, препаратом метронидазол. В зависимости от выявленных нарушений свёртывающей системы крови проводилась дифференцированная коррекция лекарственными средствами, влияющими на определённые звенья.

Динамика состояния и эффективность терапии оценивались по клиническим, лабораторным и эндоскопическим критериям, для объективизации оценки нами применялся индекс PUCAI у

пациентов с ЯК или PCDAI при БК [Laassa M. W., 2014].

У всех детей в процессе пребывания в стационаре на фоне терапии наблюдалась положительная динамика. Клинически можно отметить купирование у всех детей гипертермии, достоверное уменьшение диарейного и болевого абдоминального синдромов, у детей к моменту выписки из стационара улучшилось самочувствие, реже предъявлялись жалобы астенического спектра (Рисунок 3).

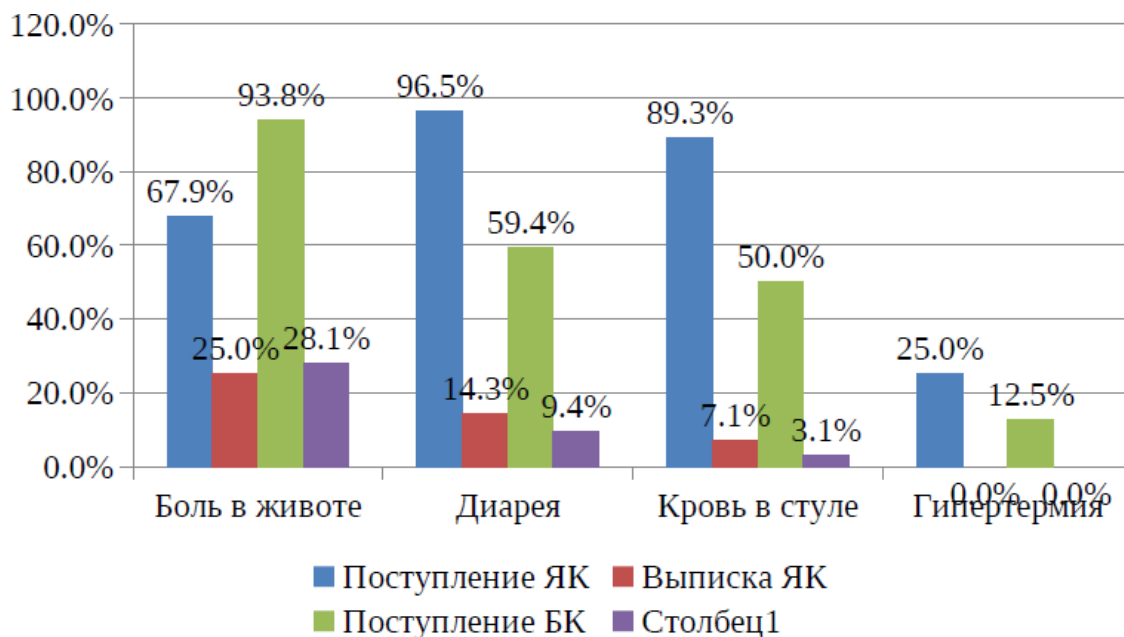


Рисунок 3 – Динамика основных клинических симптомов ВЗК в ходе лечения в стационаре

В качестве основных показателей системной воспалительной реакции нами рассматривались лейкоцитоз, увеличение СОЭ, уровень СРБ, удельный вес фракции γ -глобулинов (%) в общем количестве белка. Динамика лабораторных показателей так же подтвердила позитивный результат лечения – наблюдалось снижение уровня всех перечисленных маркеров. В большинстве случаев, за исключением удельного веса γ -глобулинов, различия при поступлении и выписке по обеим нозологическим формам оказались достоверными ($p < 0,05$) (табл. 7).

Таблица 7 – Динамика основных показателей воспаления у пациентов в процессе лечения в стационаре

Показатель	ЯК (n=28)		БК (n=32)		Достоверность различия
	Поступление	Выписка	Поступление	Выписка	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	12,9±0,45	7,8±0,62	13,3±0,44	8,4±0,53	P ₁ , P ₂
СОЭ, мм/ч	25,4±2,6	11,4±2,6	22,7±2,5	9,4±2,1	P ₁ , P ₂
γ - глобулины, %	16,2±1,1	13,7±1,6	14,4±0,96	11,8±2,1	-
СРБ, мг/л	10,7±1,85	3,6±1,4	9,3±1,54	3,2±1,6	P ₁ , P ₂

Примечание P₁ – различие достоверно в группе ЯК P₂ – различие достоверно в группе БК

Индекс активности PUCAI снизился на 33,4 балла, PCDAI на 36,3 балла, что говорит о хорошем результате лечения (рис. 4).

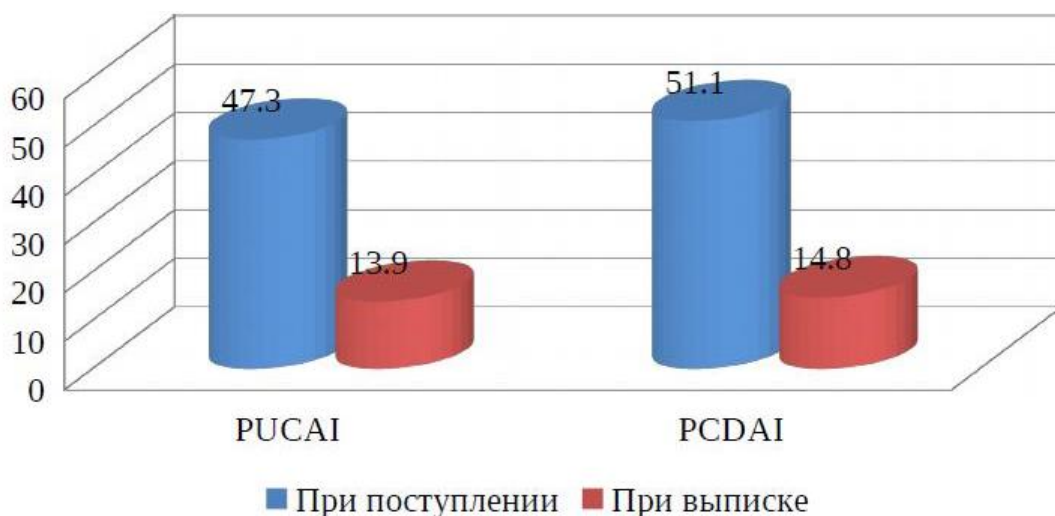


Рисунок 4 – Динамика педиатрических индексов активности ЯК и БК в процессе лечения в стационаре (баллы)

При поступлении уровень индекса PUCAI колебался от 38 (умеренная активность) до 76 (высокая активность) баллов. При выписке во всех случаях педиатрический индекс PUCAI был менее 30 (низкая активность). У всех детей разница между показателем при поступлении и при выписке превысила 20 баллов, что указывает на клинически значимый ответ на лечение.

Индекс PCDAI при поступлении колебался от 25 до 67 баллов, при выписке этот показатель у 29 из 32 детей (90,6%) так же был ниже 20 баллов, у 3 детей (9,4%) он сохранялся выше 30 баллов, преимущественно за счет внекишечных проявлений. Положительная клинико-лабораторная динамика сопровождалась и улучшением эндоскопической картины. Эндоскопически при ЯК отмечалось уменьшение полнокровия и контактной кровоточивости слизистой оболочки толстой кишки, отсутствие свежих эрозий, язвенные дефекты были покрыты фибрином или находились в стадии

рубцевания, признаки кровотечения при контрольном обследовании отсутствовали у всех детей. При БК эндоскопически так же так же отмечалось заживление эрозий и афт, контактной кровоточивости, однако, в этом случае эндоскопическая картина поражения кишечника была более стойкой, что можно объяснить большей глубиной поражения, имеющей место при БК.

Одной из важных задач нашего исследования было изучение корреляций между активностью ВЗК, особенностями клинической картины и состоянием различных звеньев свёртывающей системы крови, оценка её состояния в динамике лечения. При поступлении, в период максимальной активности воспалительного процесса в кишечной стенке суммарная концентрация NOx в крови повышалась до $22,7 \pm 9,7$ мкмоль/л при БК и до $21,4 \pm 17,4$ мкмоль/л при ЯК. После купирования основных проявлений ВЗК нами отмечено закономерное снижение NOx при обеих нозологических формах, причём степень снижения этого показателя имела прямую корреляцию средней степени ($r=0,54$) с уровнем СРБ в крови.

Изучение состояния тромбоцитарного звена свёртывающей системы крови в период обострения показало снижение способности к начальному этапу формирования тромба по показателю степени агрегации тромбоцитов у пациентов с ЯК и функциональных свойств тромбоцитов по размеру агрегатов при БК, нарушения тромбоцитарного звена в той или иной мере сохранялись и после купирования обострения. Очевидно, сохраняющиеся нарушения в тромбоцитарном звене свёртывающей системы крови в периоде ранней ремиссии создают условия для рецидивов кровотечения, а следовательно, и в целом обострения ВЗК и требуют проведения профилактических мероприятий, наряду со стандартной базисной терапией (табл. 8).

Таблица 8 – Динамика показателей тромбоцитарного звена свёртывающей системы крови у пациентов с ВЗК в процессе лечения

Показатель	ЯК, n=37		БК, n=41		Группа сравнения n=34	P< 0,05
	Поступ ление	Выпис ка	Поступл ение	Выписк а		
	1	2	3	4	5	
Степень агрегации тромбоцитов (%)	34,7 +20,8	36,5 ± 17,1	49,9 ±18,7	44,8 ±14,6	46,5±7,1	P ₁₋₅ , P ₂₋₅
Средний размер агрегатов, отн. ед.	12,2 +2.6	11,3 +2.7	9,8 +4.8	10,6 +4.8	12,2±2,2	P ₃₋₅

Очевидно, сохраняющиеся нарушения в тромбоцитарном звене свёртывающей системы крови в периоде ранней ремиссии создают условия для рецидивов кровотечения, а следовательно, и в целом обострения ВЗК и требуют проведения профилактических мероприятий, наряду со стандартной базисной терапией.

При обследовании пациентов с ВЗК в остром периоде нами были выявлены нарушения в конечном этапе гемостаза – удлинение времени формирования фибринового сгустка по показателю ТВ, а так же увеличение содержания в крови D-димера, что указывает на усиление процессов фибринолиза, изменения уровня фибриногена при ЯК и БК носили разнонаправленный характер и не отличались достоверно от группы сравнения ($p>0,05$). Мы отметили прямую корреляционную связь умеренной силы между выраженность воспалительного синдрома по показателю СРБ и гиперкоагуляционными нарушениями по показателю ТВ ($r=0,67$) и повышением уровня vWF ($r=0,63$).

При обследовании пациентов с ВЗК в остром периоде нами была выявлена гиперкоагуляция в конечном этапе свертывающей системы крови – укорочение времени формирования фибринового сгустка по показателю ТВ, повышение уровня vWF, а так же увеличение содержания в крови D-димера, что указывает на усиление процессов фибринолиза, изменения уровня фибриногена при ЯК и БК носили разнонаправленный характер и не отличались достоверно от группы сравнения ($p>0,05$). После купирования обострения уровень vWF и другие показатели коагуляционного звена гемостаза указанные изменения, согласно полученным нами данным, купировались. Можно лишь отметить сохранение D-повышенного уровня D-димера в начальном периоде ремиссии (табл. 9).

Таблица 9 – Динамика показателей коагуляционного звена свертывающей системы крови у пациентов с ВЗК в процессе лечения

Показатель	ЯК, n=37		БК, n=41		Группа сравнения n=34	P<0,05
	Поступление	Выписка	Поступление	Выписка		
	1	2	3	4		
Фактор Виллебранда, %	150,2 ±31,6	130,5 ±28,4	153,2 ±36,2	133,2 ±26,6	126,9±38,0	-
АЧТВ, (сек)	28,8 ±14,8	33,6 ±11,5	31,4 ±3,8	36,2 ±4,4	31,2±3,8	-
ТВ, (сек)	5,6 ±1,3	10,2 ±1,5	6,0 ±1,2	11,1 ±1,8	11,8±1,4	P ₁₋₅ , P ₃₋₅
Фибриноген, г/л	2,9 ±0,72	3,2 ±0,81	3,7 ±1,52	3,4 ±0,75	3,5±0,98	-
D-димер, нг/мл	301,8 ±39,8	248,4 ±28,8	474,6 ±68,3	346,8 ±48,3	213,5±35,0	P ₁₋₅ , P ₃₋₅ , P ₄₋₅

Таким образом, можно заключить, что процессы воспаления кишечной стенки и нарушений свертывающей системы крови в процессе обострения ВЗК и в ходе его купирования протекают параллельно. Развернутая клиническая картина ВЗК сопровождается нарушениями в начальном

(тромбообразование) и последующем (гиперкоагуляция) этапах свёртывания крови. Снижение степени и качества агрегации тромбоцитов, повышенный фибринолиз, по-видимому, является важным патогенетическим компонентом желудочно-кишечных кровотечений.

ВЫВОДЫ

Манифестация ЖК проявляется визуально видимой примесью крови в стуле в 73,0%, БК в 39,0%, обострение уже диагностированного ВЗК в 89,3% и 50,0% соответственно, на момент поступления реакция кала на скрытую кровь была положительной у 32,4% детей с ЖК и 24,4% с БК, что указывает на низкую чувствительность бензидиновой пробы для диагностики кровотечений ЖКТ; признаки латентного железодефицитного состояния при поступлении в стационар имели место у трети (34,6%) больных.

У детей с обострением БК суммарная концентрация нитратов и нитритов повышается до $22,7 \pm 9,7$ мкмоль/л, с обострением ЖК до $21,4 \pm 17,4$ мкмоль/л, различие с группой контроля достоверно ($p < 0,05$) что свидетельствует о развитии воспалительной реакции сосудистой стенки.

У пациентов с ЖК наблюдается снижение степени агрегации тромбоцитов ($34,7 \pm 20,8\%$, в группе сравнения $46,5 \pm 7,1\%$, $p < 0,05$) что указывает на снижение способности к начальному этапу формирования тромба и способствует кровотечениям, при БК выявлено достоверное уменьшение размеров тромбоцитарных агрегатов ($9,8 \pm 4,8$ отн. ед., в группе сравнения $12,2 \pm 2,2$ отн. ед.; $p < 0,05$), это указывает на изменение функциональных свойств тромбоцитов.

В период обострения ВЗК у детей выявлены нарушения в конечном этапе гемостаза укорочение времени формирования фибринового сгустка по показателю ТВ ($5,6 \pm 1,3$ сек при ЖК и $6,0 \pm 1,2$ сек при БК, различие с группой сравнения в обоих случаях достоверно), повышение уровня vWF при обоих нозологических формах, что можно рассматривать как компенсаторный механизм, направленный на гиперкоагуляцию в условиях кишечного кровотечения а так же увеличение содержания в крови D-димера ($301,8 \pm 39,8$ нг/мл при ЖК и $474,6 \pm 68,3$ нг/мл при БК, в группе сравнения $213,5 \pm 35,0$ нг/мл, что отражает тромбинемию и активный фибринолиз (различие в обоих случаях достоверно, $p < 0,05$); имеет место прямая корреляционная зависимость средней степени между выраженностью воспалительного синдрома (по уровню СРБ) и гиперкоагуляционных нарушений (по показателям ТВ и vWF, $r = 0,67$ и $0,63$ соответственно).5. В ходе купирования обострения на фоне применения противовоспалительной терапии происходит нормализация содержания NOx в крови, ТВ и концентрации D-димера, отклонения тромбоцитарного звена в виде степени агрегации при ЖК и размера агрегатов при БК после купирования симптомов обострения ВЗК сохраняются.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При наличии геморрагического синдрома, анемии или латентного железодефицитного состояния в комплекс обследования пациентов с ВЗК необходимо включить исследование

состояния свёртывающей системы крови (NOx, степень агрегации тромбоцитов, средний размер агрегатов) и при выявлении отклонений назначить коррекцию.

Учитывая низкую информативность бензидиновой пробы на скрытую кровь в кале и высокую вероятность ложноотрицательных результатов, не рекомендуется использование этого теста для диагностики кровотечений при ВЗК.

Суммарная концентрация нитратов и нитритов в крови может служить обоснованием для использования показателя NOx как дополнительного, вероятно, раннего маркера обострения ВЗК.

С учётом высокой частоты нарушений системы гемостаза у детей с ВЗК, в план обследования детей с этой патологией целесообразно проведение коагулограммы с последующей коррекцией выявленных нарушений свёртывающей системы крови. С учётом сохраняющихся в периоде ремиссии нарушений начального этапа тромбообразования, после купирования обострения с целью профилактики рецидивов геморрагического синдрома показано назначение средств, улучшающих функциональные свойства тромбоцитов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее изучение патогенеза ВЗК у детей разных возрастных групп, уточнение роли гемостазиологических нарушений в патогенезе различных форма поражений кишечника, а так же их динамики в ходе пролонгированного наблюдения. Выявление роли интеркуррентных, прежде всего, вирусных заболеваний в развитии геморрагического синдрома. Изучение генетических предпосылок нарушений гемостаза у пациентов с ЯК и БК. Анализ эффективности применения средств, нормализующих гемостаз в составе комплексной терапии обострений ВЗК.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Течение внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника у детей / Яблокова Е.А., Горелов А.В., Сичинава И.В., Борисова Е.В., Полотнянко Е.Ю., Грамматопуло М.И., **Каншина А.А.** // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.**-2016.- №8(132).-С.62-66
2. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей / Яблокова Е.А., Шевцова Г.В., Полотнянко Е.Ю., Грамматопуло М.И., Борисова Е.В., **Каншина А.А.** // **Вопросы практической педиатрии.**-2015.-т10.-№3.- С.65-75
3. Особенности терапии болезни Крона осложненного течения у девочки 17 лет / Яблокова Е.А., Борисова Е.В., Полотнянко Е.А., **Каншина А.А.**,Зинкевич А.П. // **Доктор Ру.** 2016.-№6 (123). С.28-31
4. Свертывающая система крови у детей с воспалительными заболеваниями кишечника: нарушения и подходы к коррекции/ Горелов А.В., **Каншина А.А.**, Яблокова Е.А., Алешина Н.И.,Астрина О.С. // **Вопросы практической педиатрии .-** 2018.-т.13-№4.- С.7-17

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время БК - болезнь Крона

ВЗК - воспалительное заболевание кишечника МКБ - международная классификация болезней

МНО - международное нормализованное отношение ПЦР - полимеразная цепная реакция

СО - слизистая оболочка ТВ - тромбиновое время

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия ЯК - язвенный колит

ASCA - антитела к *Saccharomyces cerevisiae*

NOx - суммарная концентрация нитратов и нитритов pANCA - антитела к цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов PCDAI - педиатрический индекс активности болезни Крона

PUCAI - педиатрический индекс активности язвенного колита vWF - фактор Вилебранда