

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

На правах рукописи

**Каншина Антонина Александровна**

Нарушение гемостаза у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

диссертационная работа на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН

д.м.н. профессор А.В. Горелов

Москва, 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1 ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
1.1. Клинико-эпидемиологические особенности ВЗК у детей на современном этапе .....	14
1.2. Факторы риска и патогенез воспалительных заболеваний кишечника .....	23
1.3. Состояние гемостаза у детей с ВЗК: диагностика и коррекция нарушений в комплексной терапии. ....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Характеристика обследованных детей, объем и дизайн исследования.....	43
2.2. Методы исследования.	
2.2.1. Методы исследования ЖКТ .....	47
2.2.2. Методы исследования свертывающей системы крови .....	51
2.3. Статистические методы исследования .....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	
3.1 Клинико-anamnestические и лабораторно-инструментальные особенности течения болезни Крона и язвенного колита у детей.....	55
3.2. Состояние гемостаза у детей с язвенным колитом и болезнью Крона .....	70
3.3. Клинико-лабораторные корреляции основных проявлений ВЗК и нарушений свертывающей системы крови в динамике лечения.....	82

ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	96
ВЫВОДЫ .....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	113
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	114
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....	115
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	116

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность исследования и степень разработанности темы.**

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 [22]. При ЯК поражение затрагивает только толстую кишку на разном её протяжении и характеризуется геморрагически-гнойным воспалением с развитием осложнений местного и системного характера. При БК в патологический процесс могут вовлекаться любые органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [38].

При неконтролируемом течении ВЗК высока вероятность развития жизнеугрожающих внутрикишечных осложнений. Для БК характерно формирование инфильтратов, абсцессов, свищей, для ЯК – токсического мегаколона [132, 183]. К общим для обеих форм осложнениям относят инфекционный колит и малигнизацию - уже через 8-10 лет после дебюта заболевания риск колоректального рака увеличивается на 0,5-1% в год [88].

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 [23, 106].

Распространенность ВЗК широко колеблется в зависимости от климато-географических и социально-экономических условий. В Российских клинических рекомендациях приводится диапазон показателей от 21 до 268 случаев на 100 тысяч населения со ссылкой на европейские исследования [38]. В северных широтах отмечается более высокая заболеваемость, чем в южных [21]. В Азии и Южной Америке заболеваемость ЯК составляет менее 1 случая на 100 тысяч населения, в Южной Европе и Южной Африке до 3 случаев, а в Северной Америке в США достигает 7 случаев, в Канаде 14 на 100,000 населения [22, 107].

В России распространенность ЯК составляет 20,4, БК - 3,7 на 100 тысяч населения [39]. Согласно отечественным исследованиям в городах число больных с ВЗК в 2,5 раза больше, чем в сельской местности [89]. Ежегодный прирост ЯК составляет 5-30 случаев на 100 тыс. населения, а БК - 5-20 случаев на 100 тыс. населения [96]. В целом можно говорить о том, что заболеваемость ВЗК за 40 лет выросла в 6 раз [176].

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 [58, 107, 195]. 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 [52]. 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 [58]. К современным эпидемиологическим тенденциям

ВЗК относят ранний, до пятилетнего возраста, дебют. В Приволжском Федеральном округе с 2014 года число детей раннего возраста с ЖК увеличилось в 1,7 раза, а с БК – в 2,5 раза [89].

Важно учитывать и то, что ВЗК являются системной патологией с большим спектром возможных внекишечных проявлений, у 8,4% детей они становятся первым симптомом болезни. Более чем у 80% детей с ВЗК, особенно при раннем начале, уже в дебюте заболевания наблюдается нарушение физического развития, стойкая анемия [3, 97].

Морфологическая диагностика ВЗК нередко представляет значительные трудности, окончательное морфологическое подтверждение диагноза возможно не более чем у половины больных, а четверти случаев приходится прибегать к диагнозу неклассифицируемого колита [78].

Результаты современных отечественных и зарубежных исследований указывают на значительную роль в патогенезе ВЗК изменений свёртывающей системы крови. При изучении особенностей свертывающей системы крови выявлено ухудшение гемореологических свойств крови, что лежит в основе нарушений микроциркуляции, обуславливает ишемические повреждения кишечника [56]. Нарушения микроциркуляции усугубляются потерей воды и электролитными нарушениями на фоне хронической диареи.

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 [209].

Хроническое воспаление и повышенная кровоточивость кишечной стенки при воспалительных заболеваниях кишечника приводят к активации тромбоцитарного и плазменного компонентов свертывающей системы крови. 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 свертывания [11, 196, 124]. Это в свою очередь потенцирует воспаление в стенке кишечника [201].

Еще 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 [212]. 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 оболочке полости рта - увеличение диаметра артериолярной и веноулярной частей капилляров пародонта, а также деформация микрососудов при ВЗК,

что свидетельствует о развитии ангиопатий [84]. Вместе с тем, выявлено и развитие компенсаторных процессов, выражающихся в увеличении секреции фибробластами ангиогенных факторов [14].

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

### **Цель работы**

Дать характеристику свертывающей 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:**

1. Установить частоту и основные клинико-лабораторные проявления желудочно-кишечных кровотечений у детей с язвенным колитом и болезнью Крона при манифестации заболевания и в период обострения.
2. Охарактеризовать функциональное состояние сосудистого эндотелия по суммарной концентрации нитратов и нитритов в крови у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.
3. Изучить состояние тромбоцитарного звена свертывающей системы крови по степени агрегации тромбоцитов, среднему размеру агрегатов у детей, больных воспалительными заболеваниями кишечника.

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

5. Выявить взаимосвязь между выраженностью воспалительного синдрома при ВЗК и степенью нарушений гемостаза, проследить динамику изменения функционального состояния сосудистого эндотелия, тромбоцитарного и коагуляционного звеньев свертывающей системы крови в ходе купирования обострения заболевания кишечника.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

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

2. 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.

3. 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.

4. В период обострения ВЗК у детей выявлены нарушения в конечном этапе свертывающей 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.

5. В ходе купирования обострения на фоне применения противовоспалительной терапии происходит нормализация содержания NO<sub>x</sub> 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 так же 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 свертывающей системы крови – укорочение времени формирования фибринового сгустка по показателю ТВ, а так же увеличение фибринолитической активности по содержанию в крови D-димера. Полученные данные о состоянии системы свертывающей 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 учетом 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  $NO_x$  как дополнительного, раннего маркера обострения ВЗК. Развитие дисфункции эндотелия при обострении ВЗК обосновывает назначение ангиопротекторных средств в составе комплексной терапии.

### **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: на

IX и XIV ежегодных научно-практических конференциях «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, ноябрь 2013, ноябрь 2018), научно-практической конференции, посвященной 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», 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 свертывающей системы крови детского организма при данных патологических состояниях.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работы, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 3 статьи – в журнале, включенном в международную базу цитирования Scopus.

### **Внедрение результатов диссертационной работы в практику**

Результаты настоящего исследования внедрены в работу Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, используются в учебном процессе студентов 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, трех 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.

## ГЛАВА 1 ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### **1.1. Клинико-эпидемиологические особенности ВЗК у детей на современном этапе.**

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 [22]. В Международной классификации болезней (МКБ-10) оба эти заболевания входят в рубрику «Неинфекционные энтериты и колиты» (K50-52).

Язвенный колит характеризуется как хроническое воспалительное заболевание кишечника, которое клинически характеризуется рецидивирующим течением с периодами кровавой диареи, а патоморфологически – диффузным воспалительным процессом слизистой оболочки толстой кишки. Болезнь Крона - это хронический воспалительный процесс, который потенциально может поражать любую часть пищеварительного тракта - от ротовой полости до ануса, при этом поражения носят сегментарный характер, в процесс вовлекаются все слои кишечной стенки, а слизистая имеет вид «булыжной мостовой» за счет формирования лимфоидных гранул [185]. При ЯК поражение затрагивает только толстую кишку на разном её протяжении и характеризуется геморрагически-гнойным воспалением с развитием осложнений местного и системного характера [38].

При гистологическом исследовании биоптатов толстой кишки у пациентов детского возраста с БК трансмуральное воспаление, которое

присуще только этой форме ВЗК, обнаруживается только у 10,8 % детей, подслизистое утолщение (фиброз) -у 13,5%, в остальных случаях процесс затрагивает только слизистый и подслизистый слои кишечной стенки. Очаговые гранулемы выявляются только у каждого восьмого ребенка, а язвы, проникающие через всю кишечную стенку, в 29,7 % [33]. Поэтому морфологическая диагностика ВЗК нередко представляет значительные трудности, окончательное морфологическое подтверждение диагноза возможно не более чем у половины больных, а четверти случаев приходится прибегать к диагнозу неклассифицируемого колита [78].

Хроническое воспаление стенок кишечника приводит к необратимому нарушению его структуры и функции. При неконтролируемом течении ВЗК высока вероятность развития жизнеугрожающих внутрикишечных осложнений [77]. Для БК характерно формирование инфильтратов, абсцессов, свищей, для ЯК – токсического мегаколона [128, 132, 183]. К общим для обеих форм осложнениям относят инфекционный колит и малигнизацию - уже через 8-10 лет после дебюта заболевания риск колоректального рака увеличивается на 0,5-1% в год [103, 88].

Распространенность ВЗК широко колеблется в зависимости от климато-географических и социально-экономических условий. В Российских клинических рекомендациях приводится диапазон показателей от 21 до 268 случаев на 100 тысяч населения со ссылкой на европейские исследования [38]. В северных широтах отмечается более высокая заболеваемость, чем в южных. [21]. В Азии и Южной Америке заболеваемость ЯК составляет менее 1 случая на 100 тысяч населения, в Южной Европе и Южной Африке до 3 случаев, а в Северной Америке в США достигает 7 случаев, в Канаде 14 на

100,000 населения [22, 108]. Ежегодный прирост заболеваемости в Европе и Северной Америке для БК составляет 3,1–14,6 случаев, а для ЯК — 2,2–14,3 случаев на 100 000 детей [160].

Интересно, что в развитых странах ранее чаще диагностируется БК, а в развивающихся ЯК, например, в Индии соотношение частоты ЯК/БК составляет 8-10:1 [22]. Можно полагать, что распространенность БК в различных регионах мира составляет от 3 до 35 случаев на 100 тысяч населения [180].

Согласно современным данным распространенность ЯК в Северной Америке составляет 249 на 100 тысяч населения, БК - 319 на 100 тысяч, распространенность ЯК в Европе составляет 505 на 100 тысяч населения, БК - 322 на 100 тысяч; заболеваемость ЯК в Северной Америке составляет 19,2 на 100 тысяч населения, БК - 20,2 на 100 тысяч, заболеваемость ЯК в Европе составляет 24,3 на 100 тысяч населения, БК - 12,7 на 100 тысяч [184, 46].

Для ВЗК характерна сезонность и географическая зависимость, показано, что люди, живущие вблизи экватора, имеют низкий риск развития ВЗК, однако при переезде в страны с умеренным климатом риск развития заболевания увеличивается. Даты рождения с апреля по август связаны с более низким риском развития БК в старшем возрасте [216, 179].

Кроме общеизвестного факта, что ВЗК чаще встречаются в северных странах, чем в южных, имеет место и тенденция изменения заболеваемости по оси запад-восток: в Западной Европе ЯК и БК более распространены, чем в Восточной, так первичная заболеваемость Восточной Европе составляет 4,1:100 000 и 3,1:100 000 соответственно, что значительно ниже

заболеваемости ЯК и БК в странах Западной Европы (10,8:100 000 и 6,5:100 000 соответственно) [116,117, 118].

Социальную значимость ВЗК определяет преобладание их среди лиц молодого трудоспособного возраста — пик заболеваемости приходится на возрастной период от 20 до 40 лет [21].

В России распространенность ЯК составляет 20,4, БК - 3,7 на 100 тысяч населения [39]. По другим сведениям заболеваемость взрослых в Московской области составляет 3,4 : 100 тыс. населения с постоянным приростом до 7–9 новых случаев в год [9]. Ежегодный прирост ЯК составляет 5-30 случаев на 100 тыс. населения, а БК - 5-20 случаев на 100 тыс. населения [96]. В целом можно говорить о том, что заболеваемость ВЗК за 40 лет выросла в 6 раз [176]. Согласно отечественным исследованиям в городах число больных с ВЗК в 2,5 раза больше, чем в сельской местности [89]. Отмечено, что БК мальчики заболевают чаще девочек, а в отношении ЯК гендерные различия отсутствуют [59].

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 [58, 107]. 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 [52]. Заболеваемость ЯК у детей колеблется от 1 до 4 случаев на 100 000, что составляет приблизительно 15-20% от больных ЯК всех возрастов [18, 143].

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 [58]. Среди детей, согласно литературным данным, основной пик заболевания отмечен в возрасте 12–14 лет, менее выраженный подъем в возрасте 7 лет [59]. К современным эпидемиологическим тенденциям ВЗК относят ранний, до шестилетнего возраста, дебют. В Приволжском Федеральном округе с 2014 года число детей раннего возраста с ЯК увеличилось в 1,7 раза, а с БК – в 2,5 раза [89].

Течение ВЗК в большинстве случаев волнообразно с чередованием периодов обострения и ремиссий, при которых, тем не менее, симптомы воспалительного процесса могут сохраняться. В клинической картине выделяют кишечные и внекишечные проявления, а так же осложнения [72]. Маркерами системного воспаления являются повышение температуры, симптомы интоксикации, лейкоцитоз, тромбоцитоз, ускорение СОЭ, снижение гемоглобина и гематокрита, повышение СРБ [38]. По сравнению со взрослыми у детей при БК чаще выявляются лихорадка, потеря массы тела, а так же боли в животе [16].

Диагноз ВЗК устанавливается на основании комплекса клинических, эндоскопических, гистологических, рентгенологических и лабораторных данных [91, 202]. Основными кишечными симптомами ВЗК являются боли в животе и диарея, которые наблюдаются у 85–92% больных [2]. При этом существуют определенные отличия в их характеристиках при БК и ЯК. При ЯК боли в животе локализуются в левой половине живота, предшествуют акту дефекации, при БК локализация болей может быть различная, при развитии кишечных осложнения они становятся интенсивными, сопровождаются вздутием живота [211, 74]. В ряде случаев абдоминальные

боли могут быть единственным симптомом ВЗК на протяжении нескольких месяцев или лет [43].

При БК кал чаще полуоформленный, мягкой консистенции для диарейного синдрома при ЯК характерно наличие слизи и крови в стуле. Расстройства стула при ЯК проявляются учащенным жидким стулом, могут отмечаться ложные позывы к дефекации с выделением только слизи и гноя, реже тенезмы с небольшим выделением каловых масс и болевыми ощущениями в прямой кишке [43].

В последние годы в клиническую практику в России и за рубежом внедрен неинвазивный метод определения маркера воспаления в кале – фекальный кальпротектин, признается его значение как для первичной диагностики, так и для контроля за течением ВЗК [136, 137]. Кальпротектин – это белок нейтрофилов, составляющий более большую часть белков, содержащихся в цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов, он высвобождается из активированных в ходе воспалительного процесса лейкоцитов. Обычно его референсные значения обозначаются как «< 50 мкг/г», уровень кальпротектина повышается при бактериальных и вирусных инфекциях кишечника, новообразованиях и дивертикулах кишечника, муковисцидозе, гастроинтестинальной аллергии, целиакии, однако, наиболее выражен подъем показателя именно при ВЗК [19, 104, 123].

Важно учитывать и то, что ВЗК являются системной патологией с большим спектром возможных внекишечных проявлений, затрагивающих практически все системы, у 8,4% детей они становятся первым симптомом болезни. К числу наиболее распространенных внекишечных проявлений БК относятся артралгии и артриты, сакроилеит, узловатая эритема, афтозный

стоматит, поражения глаз в виде иридоциклита, увеита, эписклерита, холангит [10, 130]. Внекишечные проявления обнаруживаются у 30% детей с ЯК и включают поражение кожи, суставов, гепатобилиарной системы и глаз (эписклерит и увеит), их частота увеличивается с продолжительностью основного заболевания, вероятность развития возрастает при тотальном колите [43, 177].

Наиболее грозным поражением печени, ассоциированным с ВЗК является первичный склерозирующий холангит, его частота достигает 4-5% пациентов, в Северной Европе 70-80% пациентов с ПСХ имеют сопутствующий диагноз ВЗК [149]. Панкреатические аутоантитела встречаются у одной трети больных БК и 4% ЯК, их уровень коррелируют со степенью экзокринной недостаточности поджелудочной железы, нередко имеет место смешанная симптоматика поражения кишечника и поджелудочной железы [44, 213, 203].

Поражение кожи при ВЗК может проявляться в форме узловатой эритемы, локализующейся чаще на передней поверхности голени, и токсико-аллергического пустулезно-язвенного дерматита, проявляющегося очагами размером от одного до нескольких сантиметров в диаметре, которые могут изъязвляться и длительно не заживать [21].

Более чем у 80% детей с ВЗК, особенно при раннем начале, уже в дебюте заболевания наблюдается нарушение физического развития, стойкая анемия. Задержка физического развития, по-видимому, связана не только с системным воспалением, интоксикацией и мальабсорбцией, но и с непрерывной терапией заболевания, неблагоприятными побочными эффектами иммунодепрессантов, глюкокортикоидов [161]. Хотя следует

признать, что задержка роста может предшествовать началу кишечных симптомов ВЗК. Задержка физического развития более характерна для БК, а анемия для ЯК [3, 97].

В порядке убывания частоты гастроинтестинальные симптомы при БК можно перечислить в следующем виде: абдоминальная боль с преимущественной локализацией в правой подвздошной области и нижних отделах живота (77%), диарея (73%), кишечные кровотечения, наблюдающиеся преимущественно при вовлечении толстой кишки (22%), перианальные поражения (свищи, абсцессы) (16%), анальные трещины (4%) [205].

В детском и подростковом возрасте ВЗК нередко протекают в тяжелых формах, с развитием осложнений, что приводит к нарушению качества жизни пациентов не только в результате естественного течения болезни, но и осложнений лечения, в том числе и хирургического [102, 90, 133].

Свыше 16% детей с БК на начальном этапе попадают в хирургические отделения, из них более половины (56% случаев) подвергаются оперативному вмешательству, что ухудшает прогноз болезни и способствует поздней диагностике заболевания [41]. У детей и подростков с БК чаще, чем у взрослых имеет место сочетанное поражение тонкой и толстой кишки (69% и 28% наблюдений соответственно), а также перианальные поражения (33% против 16%) [93, 140].

Исследователями отмечается, что даже успешное применение антицитокиновой терапии и усовершенствование алгоритмов ведения больных, которые позволили изменить естественное течение болезни не

избавляет от риска развития кишечных осложнений, требующих оперативных вмешательств [166, 222].

Приводятся данные о том, что через 3 года после установления диагноза БК, в хирургическом лечении нуждаются 20% детей, а через 5 лет 34% [111]. В послеоперационном периоде у таких больных возникает большое количество осложнений и рецидивов [109, 155, 174]. Общая частота послеоперационных осложнений достигает 30%, наиболее типичными из них являются раневая инфекция, несостоятельность и стеноз анастомоза, кишечных свищей, рецидива, спаечная непроходимость и кровотечение [94, 105].

Тяжесть течения ВЗК и особенности клинической симптоматики во многом связаны с локализацией и обширностью поражений [85, 95, 98]. Язвенный колит, дебютирующий в детском возрасте, оказывается тотальным в 60-80% всех случаев, то есть в два раза чаще, чем у взрослых, при этом прогрессирование заболевания приводит к колэктомии в течение 10 лет у 40% детей, по сравнению с 20% у взрослых [148, 142, 210, 211].

У подростков с ВЗК часто отмечаются депрессивные состояния, нарушения социальной адаптации, они чаще пропускают прием противовоспалительных препаратов, что осложняет ведение таких пациентов [194]. В настоящее время в России и в мире активно обсуждаются организационные и медицинские проблемы, связанные с переходом подростков из педиатрической сети в терапевтическую [113, 70].

Таким образом, особенностями течения ВЗК у детей является преобладание тяжелых форм, развитие осложнений, задержка полового и физического развития с дефицитом массы тела и отставанием в росте [42].

Дети и подростки чаще взрослых нуждаются в госпитализации [141]. При дебюте заболевания в детском возрасте имеется более высокий риск развития гормонозависимости и осложненного течения БК [217].

Несмотря на то, что благодаря большому количеству исследований, предпринятых в последние годы, патогенетические механизмы ВЗК стали более понятны, этого, очевидно, недостаточно. Болезнь часто носит агрессивный характер с формированием осложнений, существенным снижением качества жизни пациентов. Проблема особенно актуальна при дебюте заболевания в детском и подростковом возрасте, что требует дополнительного изучения механизмов развития ВЗК и их осложнений, в том числе связанных с изменениями свертывающей системы крови на фоне системной воспалительной реакции.

## **1.2. Факторы риска и патогенез воспалительных заболеваний кишечника.**

На настоящий момент отсутствуют исчерпывающие сведения о причинах и механизмах развития ВЗК, однако очевидно, что они включают в себя генетические и экологические факторы, являются иммунологически опосредованными и, по-видимому, реализуются при участии кишечной микробиоты [106]. Очевидно, что патогенез включает сочетание генетической предрасположенности и внешних факторов окружающей среды, включая экологическую обстановку и особенности питания [10].

В качестве пускового момента развития острого воспаления обсуждаются инфекции (бактерии, вирусы), токсины, компоненты пищи, некоторые лекарственные препараты. Большое значение придают иммунологическим, дисбиотическим, генетическим факторам [74].

Вероятность развития болезни у ближайших родственников в 3–20 раз выше, чем в популяции, и у 15–20% пациентов с ВЗК родственники страдают аналогичными заболеваниями. Неизвестно, направлены ли иммунные реакции при ВЗК против аутоантигенов кишечного эпителия или бактериальных антигенов [5].

Установлена связь между системой гистосовместимости HLA и БК, при которой часто выявляют локусы DR1 и DRw5. БК, как и ЯК, является иммунопатологическим заболеванием, но иммунные нарушения при БК несколько отличаются от изменений, свойственных ЯК.

Риск развития ВЗК может зависеть от генетических факторов, влияющих на иммунный ответ, а также особенностей питания и образа жизни больного. Регистрируется более высокая частота данной патологии среди европеоидной расы и евреев, у них риск заболевания составляет 8% [152]. Семейные случаи ВЗК регистрируются в 10-20% случаев, чаще при БК. Родственники первой степени родства имеют риск развития БК в 10-35 раз, а ЯК в 8-10 раз выше, чем в общей популяции, если БК или ЯК страдают оба родителя, то риск развития этой патологии у ребенка к 20-летнему возрасту составляет 52% [131].

К настоящему времени установлены генетические предпосылки ВЗК, роль которых выше именно в детской популяции. Локусы ассоциированные с развитием данной патологии обнаружены на 1, 3-7, 10, 12, 16 и 19 хромосомах. Так ген NOD2/CARD15, расположенный в 16-й хромосоме считается ответственным за предрасположенность к БК, экспрессируется на моноцитах и активирует нуклеарный  $\kappa$ -фактор (NF- $\kappa$ ?), запускающий воспалительную реакцию. При этом изменяется воспалительный ответ на

бактериальные триггеры . Мутации в гене NOD2 приводят к раннему дебюту БК и повышенному риску стенозирования кишки [64].

Идентифицированы гены, влияющие на течение заболевания, так мутации в гене, кодирующем синтез ИЛ-6 ассоциируются с развитием системного остеопороза и задержки роста при БК. При ВЗК выявлен полиморфизм генов главного комплекса гистосовместимости (HLA), в частности аллель DRB1\*01 повышает риск начала заболевания в молодом возрасте; аллель DRB\*08 ассоциирована с дистальными формами патологии [35]. Показано, что у больных с данной патологией наиболее часто встречаются гены HLA DR1 и DQw5 [208, 87]. Гены IL12B, JAK2 и STAT3, которые участвуют в реализации эффектов ИЛ-23, ассоциированы с БК и ЯК. Также с болезнью Крона ассоциирован полиморфизм гена NLRP3, регулирующего активацию капсазы-1 и ИЛ-1[168]. Геном-кандидатом, ассоциированным с повышенным риском ЯК, можно также считать мутацию ESM1 со сдвигом рамки считывания этого гена, в этом случае развивается сочетанное поражение кожи и кишечника [100]. Относительный риск развития БК составляет 1,5-3 для носителей одного и 10-40 для носителей двух патологических аллелей [188].

Выявлены и ассоциированные с генетическими факторами особенности реагирования пациентов с ВЗК на базисную терапию, в частности на глюкокортикостероиды (ГКС). Применение ГКС в высоких дозах оказывает выраженный иммуносупрессивный эффект, который реализуется через специфические рецепторы к ГКС в клетках-мишенях, состояние которых определяет клинический ответ на лечение. Здесь обсуждаются эффекты генных вариантов - наиболее известных функциональных генных

полиморфизмов ГКС. Показано, что полиморфизмы N363S, ER22/23EK и NR3C1 ассоциированы с измененной экспрессией генов рецепторов к ГКС. В связи с этим целесообразно проводить генетическое исследование на содержание специфических мРНК в клетках пациента до начала и в период терапии ГКС, что позволяет прогнозировать индивидуальный ответ на терапию [126, 122, 120, 36].

Высказывается гипотеза, что воспалительные заболевания кишечника – генетически детерминированная иммунопатологическая реакция организма человека на собственную кишечную микрофлору [54]. У детей с ВЗК по чаще встречаются выраженные нарушения биоценоза кишечника, особенно характерным является снижение микробного разнообразия [181].

В последнее десятилетие предложена «гигиеническая» гипотеза развития ВЗК, согласно которой снижение контакта с микробными антигенами, стерилизация пищи и воды, наряду с широким назначением антибиотиков приводит к иммунной дисрегуляции, нарушению иммунологической толерантности и формированию Т-клеточных реакций гиперчувствительности [48, 49]. Th1-клетки, обеспечивающие иммунологическую толерантность к нормальной микрофлоре кишечника, это приводит к тому, что бактериальные антигены неконтролируемо активируют воспалительный ответ, что становится ключевым механизмом патогенеза ВЗК [92]. Таким образом, патогенез ВЗК тесно связан с микроэкологией кишечника [223].

С разных сторон может рассматриваться роль питания. Более высокая заболеваемость в странах Европы и Северной Америки можно связать с «западной» диетой, которая, как правило, богата животными жирами и бедна

волокнами [169]. В исследованиях продемонстрирована некоторая зависимость развития ВЗК от особенностей потребления отдельных продуктов. В частности, показано, что повышенное употребление волокон снижает риск возникновения как ВЗК [153]. Избыток линолевой и арахидоновой кислот увеличивает риск ЯК, а употребление полиненасыщенных жирных кислот, в том числе докозагексаеновой кислоты - снижает [127, 204, 158].

Избыточное употребление животного белка ассоциируется с возрастанием риска БК [157]. Углеводы, по-видимому, не изменяют риск ЯК или БК - в двух крупных проспективных когортных исследованиях, проведенных в Швеции не обнаружено взаимосвязи между потреблением подслащенных напитков и риском ВЗК [162]. Курение оказывает негативное воздействие на развитие и течение БК.

При анализе эпидемиологических данных по воспалительным заболеваниям кишечника четко прослеживается связь между частотой ВЗК и факторами внешней среды, что предполагает важную роль последних в генезе этих нозологических форм [27, 159]. К внешним факторам риска ВЗК относят курение, пищевые антигены, в том числе ранний перевод на искусственное вскармливание, прием лекарственных препаратов, особенно оральных контрацептивов и нестероидных противовоспалительных препаратов, стрессы, кишечные и детские инфекции [173].

Патогенез хронических воспалительных заболеваний кишечника – БК и ЯК имеет сходные и различные черты. Общим и для ЯК, и для БК является специфического аутоиммунное воспаление, направленное на антигены эпителиальных клеток кишечника, что приводит к отёку, изъязвлениям,

кровотечениям из кишечной стенки [50]. Воспаление в кишечнике является результатом клеточно-опосредованных реакций, при которых высвобождается большое количество провоспалительных медиаторов, включая фактор некроза опухоли (ФНО) и другие цитокины, что вызывает неспецифическое повреждение тканей и воспаление [13, 7, 8, 82].

Однако, иммунологические механизмы при БК и ЯК имеют некоторые различия – в первом случае происходит активация Th1 и Th17 лимфоцитов, приводящая к локальной гиперпродукции интерлейкина-2 (ИЛ-2), Интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), ИЛ-12 и ИЛ-23, а при ЯК активируются Th2 клетки с последующей продукцией ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13, стимулируемой натуральными Т-киллерами. Уровень ряда цитокинов, включая ИЛ-1, ФНО и ИЛ-8, повышается как при ЯК, так и при БК [125].

Различия между ЯК и БК включают локализацию заболевания, гистологические и клиническое течение и осложнения, хотя, вероятнее всего, оба этих явления имеют схожие иммунорегуляторные нарушения и общие пути этих нарушений. Это может быть по причине поверхностного распространения кишечного воспаления, которое всегда определяется при ЯК. Кроме того, пациенты с БК имеют более высокий уровень тканевого ИЛ-1 и плазменного ИЛ-6 [200].

Взаимодействие активированных Т-клеток с эффекторными клетками (макрофагами и нейтрофилами) приводит к высвобождению цитокинов, эйкозаноидов и к активации свёртывающей системы и системы комплемента, а также калликреинкининовой системы, что и вызывает повреждение тканей. Высокое содержание в тканях метаболитов арахидоновой кислоты,

простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов рценивается как доказательство воспаления в кишечнике при ВЗК [60, 201].

У 56% детей с БК отмечено снижение общего количества NK-клеток, у 25% снижение индуцированной продукции IL-10, TNF- $\alpha$ , у 44% отмечен незавершенный фагоцитоз, таким образом, у половины детей с ВЗК, как при БК, так и при ЯК, отмечены признаки иммунодефицита, что может быть основанием для подбора соответствующей терапии [48].

Аутоантитела к цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов (pANCA) и к тропомиозину не играют, вероятно, патогенетической роли при ВЗК, как и антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), но на их выявлении основаны клинические диагностические тесты. ANCA и ASCA обнаруживают у 60–75% пациентов с ЯК и 11–25% с Б. Антитела к цитоплазме нейтрофилов встречаются при широком круге аутоиммунных заболеваний, в том числе внегастроинтестинальной локализации, они выявляются при язвенном колите в 70%, особенно часто при тяжелом течении заболевания, аутоиммунном гепатите и первичном склерозирующем холангите в 40-50%, геморрагическом васкулите в 70%. Антитела могут появляться до клинической манифестации заболевания, их титры не коррелируют с клинической активностью процесса [6]. Высокая специфичность выявления антител к сахаромицетам и антинейтрофильных антител для болезни Крона и ЯК позволяет проводить дифференциальную диагностику болезни этих заболеваний.

Значительная роль в возникновении ВЗК принадлежит изменению кишечной микробиоты и патологии локального иммунного ответа на микробные антигены [32, 81, 170]. Имеется тесная взаимосвязь между

воспалительным процессом в кишечнике и составом интестинальной микрофлоры ребенка [4, 83]. При исследовании детей с ЯК и БК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени установлено доминирование в составе пристеночной микрофлоры бактерий *Clostridium*, *Bacteroides*, *Prevotella* и *Atopobium* [40]. В другом исследовании установлено, что у пациентов с ВЗК как в стадии обострения, так и в ремиссию заболевания наблюдалось уменьшение *Clostridium leptum group* и *Faecalibacterium prausnitzii* и увеличение количества *Bacteroides spp* [218].

Становится понятным, что патогенез ВЗК не исчерпывается исключительно иммунными механизмами. Очевидно, что, только само воспаление, но и побочные эффекты ряда лекарственных средств усугубляют нарушения биоценоза кишечника, всасывания нутриентов, в частности прием системных глюкокортикостероидов (ГКС), частота применения которых превышает 50%, а длительность колеблется от нескольких недель до нескольких лет. ГКС общепризнаны как один из основных ингибиторов синтеза  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  [51, 76].

В исследованиях показана недостаточность витамина у 64% больных с ВЗК, уровень кальцийдиола у пациентов с ВЗК ниже в период обострения, чем ремиссию [129, 143]. Имеются научные данные о нарушении минерализации костной ткани при ВЗК [24, 25]. Использование препаратов витамина Д в купировании обострения ВЗК и поддержании ремиссии позволяет повысить эффективность терапии [135, 192, 193, 207].

Ограничение только пораженными органами, в данном случае кишечника, изменение гемостаза достигается за счет наличия аутокоидов (autacoids) — биологических сигнальных молекул локального действия. В

отличие от гормонов, обладающих общесистемным действием в организме, аутокоиды вырабатываются в пределах ограниченной области, действуют локально и быстро разрушаются, вследствие чего они не успевают распространиться по всему организму [200]. К числу аутокоидов относят гистамин, серотонин, кинины, ангиотензин, эйкозаноиды, нейротензин, оксид азота, эндотелины.

Важная роль в патогенезе воспалительных и иммунопатологических процессов принадлежит оксиду азота ( $\text{NO}_x$ ), биологически активному соединению, являющемуся медиатором воспаления, мощным вазодилататором [206]. Экспериментальными и клиническими исследованиями последних десятилетий убедительно доказана ключевая роль оксида азота в регуляции сосудистого тонуса.  $\text{NO}_x$  подавляет агрегацию тромбоцитов, а также участвует в обеспечении протективных свойств слизистой оболочки ЖКТ [144].

При аутоиммунном процессе провоспалительные цитокины активируют синтез  $\text{NO}_x$ , концентрация которого возрастает, а действие становится цитотоксическим [165]. Образование оксида азота катализируется ферментом - синтазой оксида азота. Известны ее три изоформы: нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и индуцибельная (iNOS). Считалось, что в физиологических условиях активны nNOS и eNOS, однако, позже была обнаружена активность iNOS в физиологических условиях и повышение активности nNOS и eNOS при болезнях, сопровождающихся воспалением [34, 80]. В дебюте ЯК и БК у детей происходит увеличение содержания метаболитов оксида азота в крови (в 2,5 и 2,7 раза соответственно) и слизистой оболочке толстой кишки (в 1,6 и 1,4 раза соответственно), что

доказывает непосредственное участие этого медиатора в механизмах формирования хронического воспаления [75].

Гистамин, серотонин и кинины обладают сосудорасширяющим действием и как часть гуморальной защитной системы участвуют в формировании воспалительной реакции. Серотонин (5-НТ) концентрируется в энтерохромаффинных клетках, которые присутствуют в слизистой оболочке кишечника [163, 114]. Доказано участие энтерохромаффинных клеток в формировании кишечного воспаления в том числе в экспериментах [145, 110]. Гистамин избирательно располагается в гранулах тучных клеток и базофилов и высвобождается в процессе дегрануляции, показано увеличение числа тучных клеток в слизистой и подслизистой оболочках толстой кишки при ВЗК [146].

Установлено, что при ВЗК изменяется эритропоэз, что подтверждается отклонениями содержания в крови таких важных факторов как эритропоэтин и гепцидин в сыворотке [31]. Последний выполняет также роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа, уменьшая его захват в тонком кишечнике и выход в плазму из эритроцитов, макрофагов [57, 186]. Эритропоэтин — физиологический стимулятор эритропоэза, он, активируя созревание эритроцитов из клеток-предшественников эритроцитарного ряда [17]. У больных ВЗК вне зависимости от наличия анемии содержание гепсидина в крови увеличено по сравнению со здоровыми донорами, выделяется отдельная форма анемии - анемия хронических заболеваний, при которой имеет место существенное увеличение концентрации гепсидина в крови [3].

У пациентов с обширным поражением терминального отдела подвздошной кишки или его резекцией часто наблюдается дефицит витамина В12. Дефицит фолиевой кислоты может возникать у больных, принимающих сульфасалазин, который является ингибитором фолатредуктазы, также он часто наблюдается у пациентов, принимающих метотрексат [26].

При рассмотрении всех аспектов течения ВЗК нельзя обойти вниманием состояние свертывающей системы крови, так как она закономерно изменяется при кишечных кровотечениях, в ходе системного воспалительного ответа, а так же на фоне базисной терапии. Есть основания полагать, что диагностика и коррекция этих нарушений будет способствовать улучшению прогноза ВЗК и снижению числа осложнений.

### **1.3. Состояние гемостаза у детей с ВЗК: диагностика и коррекция нарушений в комплексной терапии.**

Несмотря на достижения терапии ВЗК последних лет, сохраняется потребность в ее оптимизации с целью улучшения исходов и качества жизни пациентов. В связи с этим апробируются или внедряются в практику новые терапевтические подходы, включая терапию биологическими агентами, желчными кислотами, антифибротическую терапию [171].

Повышение эффективности терапии возможно на основе выявления новых закономерностей патогенеза заболеваний. В частности, результаты современных отечественных и зарубежных исследований указывают на значительную роль в патогенезе ВЗК изменений свертывающей системы крови. Активация свертывания крови признана важным компонентом воспалительной реакции, как при БК, так и при ЯК, является фактором прогрессирования и важным звеном патогенеза этих процессов [125].

Гемостаз представляет собой сложную многокомпонентную систему, состоящую из 3 звеньев (сосудистого, тромбоцитарного и коагуляционного), большого количества факторов свертывания и ингибиции свертывания крови. В частности, выделяют 13 факторов коагуляционного и 22 фактора тромбоцитарного звеньев гемостаза [37].

В ходе изучения особенностей гемостаза при ВЗК выявлено ухудшение гемореологических свойств крови, что лежит в основе нарушений микроциркуляции, обуславливает ишемические повреждения кишечника [56]. 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 звеньев 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 свертывания [11, 197, 124]. Это в свою очередь потенцирует воспаление в стенке кишечника [134, 201].

У больных с высокой клинической активностью ЯК и БК выявляются увеличение количества и уменьшение среднего объема тромбоцитов, повышение содержания фибриногена в крови, а так же определяется значимое увеличение содержания растворимых фибринмономерных комплексов в крови, наиболее выраженные при высокой клинической активности этих заболеваний, гиперкоагуляция сохраняется и в период

клинико-эндоскопической ремиссии, что свидетельствует о персистенции хронического воспаления [75].

Тромбоз периферических вен и тромбоэмболию легочной артерии относят к системным проявлениям ЯК, они связаны с активностью воспалительного процесса, однако, при сохранении и прогрессировании тромбозов, они могут определять негативный прогноз болезни [43].

Активированные тромбоциты, являются определяющим фактором в усилении и дальнейшем развитии фаз свёртывания крови, так как они имеют отрицательно заряженную фосфолипидную мембрану, на которой могут проходить реакции свёртывания крови [11, 151].

В нарушении микроциркуляции в сосудах воспаленного кишечника может играть роль повышенное тромбообразование. Маркером этого процесса может служить D-димер – белок, соединяющий два фрагмента белка фибриногена - продукт распада фибрина, присутствующий в крови после разрушения тромба [101]. Повышение уровня D-димера почти всегда определялось у пациентов в активной фазе ВЗК, что доказывает чрезмерное образование фибрина и наличие реактивного фибринолиза [200]. При развитии тромбозов концентрация D-димера повышается, что может рассматриваться как показание к назначению антикоагулянтной терапии [219].

Следствием нарушения гемореологии крови является повышенная частота венозных тромбоэмболий (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 [209].

Известны наследованные факторы риска ВТЭ, к ним относят мутации фактора Лейдена, протромбина II, метилентетрагидрофолатредуктазы, ингибитора активатора плазминогена и XIII фактора. Повышение риска ВТЭ у пациентов с ВЗК является результатом взаимодействия между приобретенными и наследственными факторами риска. Наиболее важными приобретенными факторами риска являются активность основного заболевания, госпитализация [в 6 раз выше риск у госпитализированных по сравнению с не госпитализированными пациентами], недавняя операция (распространенность ВТЭ после операции 2,3%). Лечение инфликсимабом тормозит коагуляцию и активирует фибринолиз, что снижает риск ВТЭ [145].

Современная модель свёртывания крови придаёт особое значение тканевым факторам как инициаторам активации системы свёртывания, а также подчёркивает главную роль тромбина в ускорении свёртывания и во взаимодействии факторов свёртывания крови с клетками крови и эндотелиоцитами [151].

При ВЗК система коагуляции главным образом активируется внешним путём после повреждения клеток. Тканевой фактор, являющийся мощным стимулятором свёртывания крови, связывает фактор VII и облегчает активацию факторов IX и X. Активированный X фактор,  $Ca^{++}$ , активированный фактор V и фосфолипид на поверхности мембран тромбоцитов формируют протромбиназный комплекс, который разрушает протромбин, образуя тромбин и освобождая протромбиновый фрагмент.

Тромбин гидролизует фибриноген с образованием фибрина, который сшивается активированным XIII фактором. Затем сшитый фибрин разрушается плазмином с освобождением D-димера и других продуктов распада. Фактор XII превращает профермент (фактор IX) в активный фермент (фактор IXa), тем самым активируя внутренний путь свёртывания крови [11, 121].

Показателем, по которому судят о функциональном состоянии сосудистого эндотелия является фактор Виллебранда, гликопротеин плазмы крови, обеспечивающий прикрепление тромбоцитов к стенке повреждённых сосудов, за счет связи с VIII фактором свёртывания крови, связь этих факторов разрушается под действием тромбина [147, 172]. Кроме того, vWF связывается с коллагеном 1-го типа, когда он соприкасается с эндотелиальными клетками поврежденных сосудов [150]. Нехватка или дефекты фактора Виллебранда приводят не только развитию болезни Виллебранда, но и ряда других заболеваний, в числе которых тромбоцитопатическая пурпура, к проявлениям вторичного дефицита фактора Виллебранда относятся и желудочно-кишечные кровотечения [175].

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) является показателем измерения эффективности «внутреннего» (путь контактной активации) и общего пути свертывания. Помимо выявления нарушений в процессе свертывания крови, АЧТВ также используется для контроля эффективности лечения гепарином. Тест используется в сочетании с тестом протромбинового времени, который измеряет внешний путь свертываемости [68].

Многочисленными исследованиями, проведенными в мире в течение последних десятилетий представлены убедительные данные об изменении гемостаза у пациентов с ВЗК. В частности выявлены увеличение плазменного фактора V , фактора VIII, фибриногена и тромбоцитоз в активной фазе ВЗК, приобретенный дефицит плазменного антитромбина, повышение уровня маркёров активации гемостаза, как при обострении, так и в фазу ремиссии ВЗК [164, 215; 154; 199].

По данным М.Ф. Денисовой и соавт., 2013 коагулограмма у 13,5% пациентов с БК характеризуется увеличением длительности кровотечения повышением содержания общего фибриногена, что указывает на прокоагулянтные изменения гемостаза [33]

В других исследованиях не было обнаружено повышение промежуточных факторов свёртывания крови при ВЗК, что объясняется их активацией и использованием в процессе гемостаза [156]. Также показано, что уровень естественного ингибитора свёртывающей системы в плазме крови - протеина С не изменяется или снижается при ВЗК, в то время как в большинстве исследований в плазме крови отмечался пониженный уровень его кофактора, протеина S [167]. Отмечается более низкий уровень промежуточных продуктов или фрагментов процесса свёртывания крови у пациентов с ЯК, в сравнении с пациентами с БК. Однако, активируется ли плазменная контактная система активации протеиназ в кишечном кровотоке до сих пор не изучено.

Еще 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 [212]. Одним из комплексных показателей, отражающий функциональное состояние сосудистого эндотелия является концентрация нитратов/нитритов в плазме крови, уровень которых увеличивается при процессах воспаления [53].

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 [84]. Вместе с тем, выявлено и развитие компенсаторных процессов, выражающихся в увеличении секреции фибробластами ангиогенных факторов [14].

Тестом, отражающим конечный этап свертывания крови является тромбиновое время (ТВ), тест измеряет скорость превращения фибриногена в фибрин под действием тромбина, при этом скорость образования фибринового сгустка зависит, главным образом, от количества и функциональной полноценности фибриногена [63]. Удлинение ТВ может наблюдаться при активации фибринолитической системы крови при ДВС-синдроме, заболеваниях печени, поджелудочной железы, гипофибриногенемии. Укорочение ТВ свидетельствует о риске тромбообразования и может наблюдаться при первой фазе ДВС-синдрома (гиперкоагуляции) и гиперфибриногенемии различного происхождения [37].

Рассмотренные выше особенности гемостаза у пациентов с ВЗК, несомненно, влияют на течение заболевания, в связи с этим, очевидно, что к стандартным схемам противовоспалительного лечения ВЗК необходимо дополнительно включать средства коррекции нарушений гемостаза. Кроме

этого, нарушения гемостаза могут утрироваться и за счет побочного действия некоторых лекарственных средств, применяемых в лечении ВЗК, в частности препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), побочным действием которых на систему крови является анемия и тромбоцитопения, гематурия или ГКС, способных приводить к развитию язв верхних отделов пищеварительного тракта, кроме того, при применении ГКС возрастает риск тромбозов, вследствие повышения уровня тромбоцитов [11, 29, 30]. Среди побочных эффектов азатиоприна непосредственное отношение к системе гемостаза имеет миелодепрессия, прежде всего, тромбоцитопения [71].

Действующие российские и международные стандарты предусматривают индукцию ремиссии и базисную терапию ВЗК [86, 195]. В качестве средств для достижения ремиссии предлагаются, прежде всего, ГКС, препараты 5-АСК, а так же новое поколение лекарственных средств – антицитокиновые препараты [191, 99]. В качестве средств базисной терапии используются иммунодепрессанты – азатиоприн, метотрексат [22, 43, 90, 108].

Согласно исследованиям последних лет, доказан терапевтический эффект пробиотиков, в частности, смеси пробиотических бактерий VSL#3, которые способствуют индукции ремиссии при активном ЯК (NNT=5) [1]. Также установлено, что пробиотики могут быть столь же эффективными, как 5-АСК в предотвращении рецидива ЯК [220, 221]. При этом не выявлено преимуществ пробиотиков перед плацебо в индуцировании ремиссии при активной БК, предотвращении рецидива БК или предотвращении клинического или эндоскопического рецидива БК после ее хирургического лечения [138]. К новым подходам в лечении тяжелых форм ВЗК можно отнести трансплантацию фекальной микробиоты [65].

В рекомендациях по взрослым ВЗК с целью профилактики тромбозов рекомендуется раннее назначение подкожно низкомолекулярного гепарина, которое, однако, не влияет на течение основного процесса. Низкомолекулярные гепарины, например, эноксапарин эффективны, хорошо переносятся и безопасны для детей и подростков, осложнения в виде кровотечения встречаются редко [145, 209]. Назначение целесообразно у подростков при наличии одного или нескольких факторов риска: курение, оральные контрацептивы, полная иммобилизация, центральные венозные катетеры, ожирение, сопутствующая инфекция, заведомое усиление тромбообразования, наличие предшествующего эпизода ВТЭ, семейный анамнез [209].

Таким образом, последние десятилетия отмечается рост заболеваемости ВЗК, особенно отчетливо эта тенденция прослеживается в детской популяции. У большей части детей с ВЗК, особенно при раннем начале, уже в дебюте заболевания наблюдается нарушение физического развития, стойкая анемия и другие осложнения.

Патогенез ВЗК многосторонен и включает не только аутоиммунное воспаление, но и неиммунные механизмы. В частности, результаты исследований указывают на значительную роль в патогенезе ВЗК изменений свёртывающей системы крови. Активация свёртывания крови признана важным компонентом воспалительной реакции, как при БК, так и при ЯК, она является фактором прогрессирования и важным звеном патогенеза этих процессов. Ухудшение гемореологических свойств крови лежит в основе нарушений микроциркуляции, обуславливает ишемические повреждения кишечника.

Имеющиеся многочисленные данные, приведенные в обзоре, позволяют считать обоснованное воздействие на систему гемостаза при ВЗК патогенетически целесообразным, однако, до настоящего времени, в стандарты лечения не введены препараты корригирующие его нарушения, при обследовании таких пациентов не предусмотрено детальное изучение гемостатических параметров и дифференцированный подход к их коррекции, что позволяет считать исследования, направленные на решение данной проблемы при ведении больных с ВЗК актуальными.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### **2.1. Характеристика обследованных детей, объем и дизайн 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.

По своему дизайну исследование было сравнительным, проспективным, клинически основанным, типа случай-контроль. Отбор основных групп в исследование проходил по методу сплошной выборки.

В результате комплексного клинико-инструментального и лабораторного обследования у 37 детей был установлен диагноз ЯК, у 41 – БК (основная группа). Группу сравнения составили 34 условно здоровых ребенка, при этом средний возраст и гендерный состав группы сравнения был сопоставим с основными группами. Как видно, мальчиков среди обследованных детей с ВЗК больше, чем девочек, что соответствует данным мировой литературы, в возрастной структуре среди пациентов с ВЗК преобладали подростки [58, 184, 216] (Таблица 1).

Критериями включения в основные группы были детский возраст – до 18 лет, наличие впервые установленного диагноза ЯК или БК, отсутствие у ребенка первичной патологии системы свертывания крови. В исследование не включались дети с дистрофическими, опухолевыми заболеваниями костно-мышечной системы, хроническими заболеваниями со стороны других

систем органов (почек, легких, печени, исключая проявления ВЗК), в том числе ревматические заболевания, генетическими синдромами.

Критериями включения 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.

Таблица 1 - Распределение детей в группе сравнения и основных группах по возрасту и полу

Сравниваемые группы	Возраст (лет), M ± σ	Пол (%)	
		мальчики	девочки
Группа ЯК (n=37)	8,4 ± 2,8	24 (64,9%)	13 (35,1%)
Группа БК (n=41)	10,1 ± 3,1	31 (75,6%)	10 (24,4%)
Группа сравнения (n=34)	9,2 ± 2,9	23 (67,6%)	11 (32,4%)
Итого (n=112)		78 (69,6%)	34 (30,6%)

В ходе первичного приема был проведен сбор анамнеза и клинический осмотр согласно разработанной нами индивидуальной карте, назначено в соответствии с протоколами диагностики ЯК и БК назначено лабораторное и инструментальное обследование. Для определения особенностей свертывающей системы крови больных ВЗК так же назначались тесты, характеризующие состояние всех ее звеньев (число, размер и агрегация тромбоцитов, фактор Виллебранда, АЧТВ, тромбиновое время, фибриноген).

Кроме того, в ходе исследования нами изучалась документация амбулаторного этапа - история развития ребёнка (ф. 112-у).

В дальнейшем дети осматривались нами ежедневно в ходе пребывания в стационаре, назначались повторные обследования, по клиническим, лабораторным и инструментальным параметрам оценивалась динамика состояния. При наличии диарейного синдрома посев кала на патогенную микрофлору проводился на амбулаторном этапе.

У детей группы сравнения проводились общеклинические, биохимические и гемостазиологические исследования в ходе медицинского контроля по направлению детско-юношеских спортивных школ либо военкоматов.

Все исследования проводились с информированного согласия родителей больных детей в соответствии с общепринятыми этическими нормами. Кратность и количество отдельных исследований приведены в таблице 2.

Таблица 2 - Кратность и количество исследований у детей основных групп, проведенных в ходе выполнения работы.

	Наименование	Кратность обследования	Количество исследований
1	Общий анализ крови, мочи, анализ кала на скрытую кровь, копрограмма	При поступлении, через 10 дней, при выписке	234
2	Биохимическое исследование крови (общий белок, фракции, АлАТ, щелочная фосфатаза, $\gamma$ -ГГТП, диастаза, СРБ)	При поступлении, по показаниям в ходе лечения или при выписке	149
3	Маркеры аутоиммунного воспаления в крови (pANCA, ASCA)	В период госпитализации	78

4	Анализ кала на кальпротектин	При поступлении, при выписке	156
5	Гемостазиологическое обследование (число, размер и агрегация тромбоцитов, фактор Виллебранда, АЧТВ, ТВ, фибриноген).)	При поступлении и при выписке	156
6	Определение уровня D-димера	При поступлении и при выписке	156
7	Суммарная концентрация нитратов и нитритов крови (NO <sub>x</sub> )	При поступлении и при выписке	156
8	Эзофагогастродуоденоскопия	При поступлении	78
9	Колоноскопия	При поступлении, при выписке	176
10	Морфологическое исследование биоптата слизистой оболочки ЖКТ	При поступлении, при выписке	176
11	УЗИ органов пищеварительной системы	В ходе госпитализации	78

Все исследования проводились 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. В связи с

этим, у всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии со ст.30,31,32,33 Основ законодательства об охране здоровья граждан от 22.07.1993г №5487-1.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Методы исследования ЖКТ.**

Эндоскопические методы исследования (колоноскопия и эзофагогастродуоденоскопия) проводились на базе эндоскопического отделения УДКБ Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (зав. отд. – В.И. Олдаковский) с помощью видеоэндоскопической системы EPX-201H производства фирмы «Fujiinon» (Япония) эндоскопами серий «EG 201 FP» и «EG 250 PE».

При проведении колоноскопии оценивались внешний вид слизистой оболочки толстой кишки, наличие перистальтики, тонус кишечной стенки. В ходе первичной диагностики ВК всем детям выполнялись гистологические исследования биоптатов СО кишечника. При ЭГДС осматривались пищевод, желудок, луковица и постбульбарные отделы 12-перстной кишки. По показаниям проводился забор биоптата для гистологического исследования.

От полноты очищения толстой кишки от каловых масс напрямую зависит диагностическая ценность колоноскопии. Остаточное содержимое затрудняет осмотр слизистой, затрудняет раздувание кишечника, препятствует продвижению прибора.

Накануне исследования проводилась индивидуальная психологическая подготовка пациентов путем собеседования. Собственно подготовка толстой кишки к исследованию осуществлялась путем ее как можно более полного

очищения. При этом применяли различные способы подготовки. Накануне исследования отменялся вечерний прием пищи ребенком, в день исследования искался завтрак, разрешалось умеренное употребление жидкости.

Накануне в 20 часов и в день исследования проводили очистительные клизмы 1% раствором NaCl комнатной температуры в объеме из расчета 100 мл раствора на 1 год жизни детям до 15 лет, детям старше 15 лет в объеме 1,5-2 литра.

С учетом возраста ребенка и, соответственно, возрастных ограничений к применению тех или иных препаратов лаважную подготовку кишечника осуществляли у подростков полиэтиленгликолем 4000 и/или физиологическим раствором хлорида натрия. Полиэтиленгликоль (Фортранс®) применялся из расчета 1 пакетик на 20 кг веса пациента. При подготовке детей в возрасте до 15 лет использовалась лактулоза в дозировке 200 мл для детей до 5 лет и 400 мл для детей в возрасте 5–15 лет.

Во время колоноскопии осуществляли контроль артериального давления и частоты пульса, в случае отсутствия наркоза учитывали выраженность болевой реакции и характер боли (тупая, острая, давящая), ее локализацию.

Возможность полноценного проведения колоноскопии во многом зависит от адекватного обезболивания. Спектр применяемых средств и подходов при этом достаточно широк - от местного обезболивания и нейролептанальгезии и применения седативных средств до наркоза. Нами у большинства пациентов при проведении колоноскопии применялась ингаляционная анестезия севофлюраном.

В ходе проведения колоноскопии осматривались все отделы толстой кишки а так же, в большинстве случаев, терминальный отдел подвздошной. При исследовании обращалось внимание на наличие гиперемии, отека СО, контактной кровоточивости, эрозий, язв, стриктур, выявлялись источники кровотечения при наличии последнего. С целью объективизации выраженности повреждения слизистой оболочки толстой кишки при ЯК нами посчитывался индекс Rachmilevitz [189,190], при БК простой индекс эндоскопической активности SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease). Последний основан на оценке выраженности 4 эндоскопических признаков в баллах от 0 до 3 в 5 сегментах (терминальный отдел подвздошной кишки, правая половина толстой кишки, поперечно-ободочная кишка, левые отделы и прямая кишка) [126].

Во время эндоскопии проводился забор биоптатов, которые по общепринятой методике фиксировали в 10% нейтральном забуференном растворе формалина и заливали парафином. Для гистологического исследования серийные срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Оценка морфологической активности определялась в биоптатах визуально по степени воспалительной инфильтрации СО, а также по характерным для ВЗК изменениям слизистой оболочки СО. В ходе гистологического исследования биоптатов оценивались архитектура крипт: атрофия, увеличенное подкриптовое пространство, базальный плазмоцитоз характерны для ЯК, обращалось внимание на наличие гранулем, которые более присущи БК. Кроме того, для БК характерно раннее развитие кишечных осложнений в виде стенозов и свищей.

Для полной и объективной оценки состояния ЖКТ всем детям была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с помощью аппарата фирмы «Olympus», Япония. Исследование проводилось натощак с использованием гибких эндоскопов в положении на левом боку без премедикации. Морфологические изменения СО верхних отделов ЖКТ оценивались согласно Сиднейской классификации (1990 г). У части детей брали биоптат – фрагмент слизистой антрального отдела желудка, который фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в парафин по общепринятой методике. Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Для оценки переваривающей способности ЖКТ в комплекс обследования была включена копрограмма с проведением макро- и микроскопической оценки непереваренных пищевых субстратов. Методика проведения и оценка результатов с определением копрологических синдромов осуществлялась в соответствии с рекомендациями Н.Г. Плетневой и соавт., 1998 [69, 62]. При этом допускалось, что в нормальном кале должны отсутствовать или обнаруживаться в минимальных количествах (1+) крахмал, перевариваемая клетчатка, йодофильная флора, а также лейкоциты 1-2 в поле зрения. Обнаружение перечисленных субстратов в больших количествах расценивалось нами как отклонение от нормы или копрологические симптомы. При оценке результатов нами выделялись копрологические синдромы: гастрогенный, панкреатический, билиарный, энтеральный, илеоцекальный и колидистальный.

Всем детям с ВЗК проводили комплексную оценку клинической, лабораторной и эндоскопической активности заболевания: по общепринятым методикам - для ЖК по PUCAI, для БК по PCDAI [33].

### **2.2.2. Методы исследования свертывающей системы крови**

В ходе решения поставленной цели нами проводилось комплексное изучение свертывающей системы крови у детей с ВЗК на основе показателей, отражающих состояние тромбоцитарного, плазменного и сосудистого звеньев. Исследования проводились в клиническом отделе инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора г. Москвы.

Материалом для исследования являлась венозная кровь. Она забиралась в закрытую систему забора крови, состоящую из шприца-пробирки, в котором находился 3,2% раствор цитрата натрия и иглы (S-Monovette). При заборе учитывалось то, что в первую порцию крови попадает тканевой фактор, что может привести к недостоверным показателям коагулограммы [20].

Для исследования агрегации тромбоцитов использовалась обогащенная тромбоцитами плазма, которую получали центрифугированием цитратной крови в течение 5 минут при 1000 об/мин. При определении параметров агрегации тромбоцитов использовали световой агрегометр LA 230 (НПО БИОЛА), который позволяет определять концентрацию клеток в суспензии и величину их агрегатов.

При оценке состояния прокоагулянтного плазменного звена свертывающей системы крови исследовались такие показатели как ТВ, АЧТВ (по R.Proktor и соавт., 1978), фибриноген, которые определялись на автоматическом коагулометре ACL ELITE PRO (Instrumentation Laboratory, США), с использованием реактивов Hemosil TM.

Фибринолитическое звено оценивалось по изменению референсных значений Д - димеров в плазме крови на этом же приборе. Количественное определение уровня D-димера проводили на приборе Hitachi 902, Япония, реактив Roshe.

Фактор Виллебранда (vWF) определяли мануальным методом с использованием реактива фирмы Ренам. Метод основан на способности вызывать агглютинацию тромбоцитов в присутствие индуктора агрегации антибиотика ристомицина. Калибровочную кривую строили в билогарифмической системе координат.

Оксид азота (NO) представляет собой быстро метаболизирующиеся и короткоживущее соединение, что делает невозможным прямое количественное определение его продукции. Поэтому для оценки содержания NO в биологических жидкостях человека, в том числе и в крови, используют непрямой метод, основанный на количественном определении уровня его стабильных конечных метаболитов, т.е. нитритов и нитратов ( $\text{NO}_2$  и  $\text{NO}_3$ ). Суммарная концентрация нитратов и нитритов в сыворотке крови, определялась с помощью кадмиевого редулятора (Круглов С.В. и соавт., 2000г). Принцип метода: под действием омедненного кадмия при  $\text{pH}=9$  нитрат-ионы восстанавливаются до нитрит-ионов. Оптическую плотность исследуемой сыворотки, после депротеинезации (0,5% раствором  $\text{ZnSO}_4$ ) и восстановления нитритов измеряли на спектрофотометре Apel PD-303 (Япония). Значение концентрации  $\text{NO}_x$  в пробе определяли по калибровочной кривой, построенной при помощи стандартных растворов.

С целью получения контрольных значений перечисленных выше параметров свертывающей системы крови было обследовано 34 практически здоровых ребенка соответствующего основным группам возраста.

### 2.3. Статистические методы исследования.

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. Для вычисления объема выборки  $n$  использовали формулу [55]:

$$n = \frac{\frac{t_{n,\alpha} P Q}{d^2}}{1 + \frac{1}{N} \left( \frac{t_{n,\alpha} P Q}{d^2} - 1 \right)}$$

где:  $N$  – размер генеральной совокупности;  $P$  – предположительный размер оцениваемой доли, а  $Q = 1 - P$ ;  $d$  – абсолютная предельно допустимая ошибка в определении значения доли;  $t_{n,\alpha}$  – критическое значение распределение Стьюдента для числа степеней свободы  $n$  и уровня значимости  $\alpha$ . Поскольку  $n$  точно неизвестно, берут приближенное значение  $t_{n,\alpha} \approx 2$ .

Анализ количественных признаков выполняли в несколько этапов. На первом производили проверку выборок на нормальность распределения с использованием теста Колмогорова-Смирнова. За нулевую гипотезу принималось положение о том, что изучаемое распределение не отличается от нормального. Если при проверке гипотезы достигнутый уровень

значимости был меньше, чем критический уровень значимости ( $p < 0,05$ ), то нулевая гипотеза о сходстве распределений отвергалась, при  $p > 0,05$  считается, что распределение не отличается от нормального.

В ходе первичного анализа рядов данных, было установлено, что полученные в работе выборки соответствуют нормальному распределению (по Гауссу), поэтому дальнейший статистический анализ этих данных производили с применением параметрических критериев.

Вторым этапом вычисляли средние (M) и относительные (P) величины, также рассчитывали стандартную ошибку (m). При сравнении двух числовых групп применялся критерий Стьюдента.

Достоверность различия выборок по непараметрическим данным проверяли с помощью критерия Пирсона. Для этого, по результатам измерения состояния изучаемого признака у объектов двух выборок, составляли таблицу сопряженности. Различия между выборками по исследуемому качественному признаку являлись статистически достоверными, если рассчитанный критерий  $\chi^2$  превышал критические значения критерия ( $\chi^2_{\text{крит}}$ ) для заданного числа степеней свободы и достигнутый уровень значимости был меньше критического.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Primer of Biostatistics 4.03 и статистического модуля программы Microsoft Excel 2010 на персональном компьютере.

## ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.

### **3.1. Клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные особенности течения болезни Крона и язвенного колита у детей.**

В ходе выполнения данного раздела работы нами был проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных особенностей течения двух форм ВЗК – БК (41 ребенок) и ЯК (37 детей), госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Госпитализация осуществлялась в дебюте, либо в период обострения заболевания, что позволило изучить полную клинико-лабораторную характеристику развёрнутой клинической картины заболеваний.

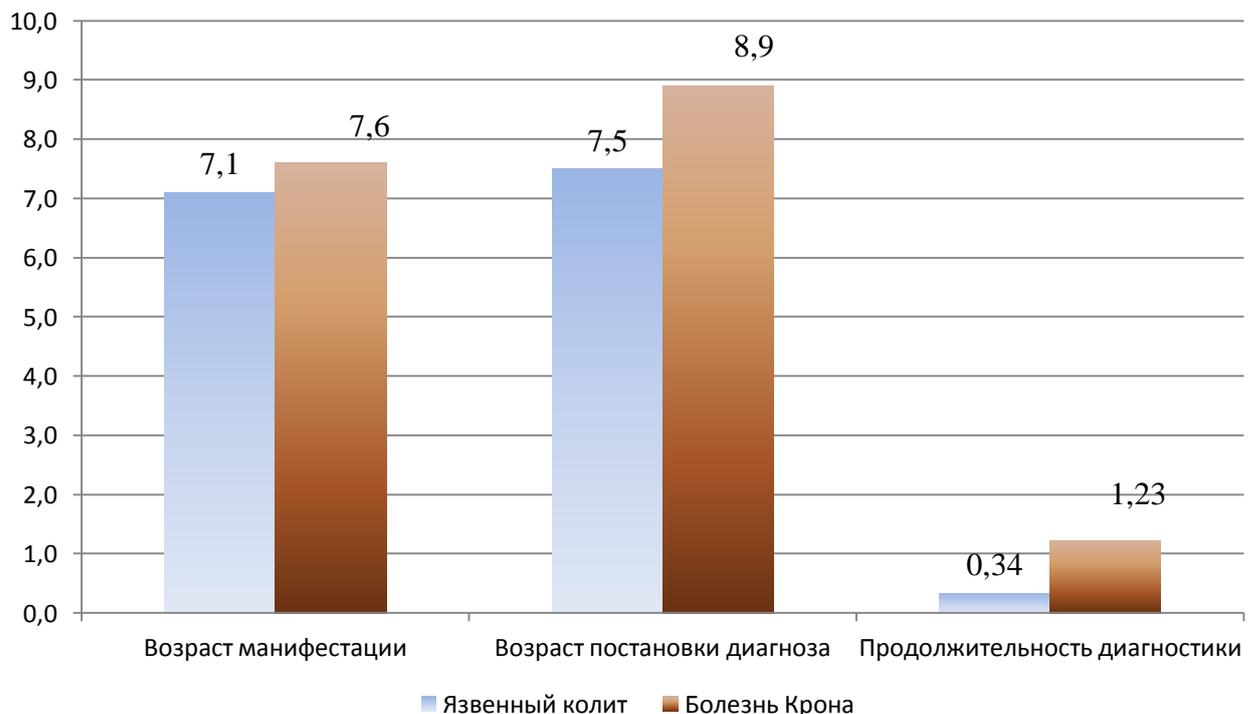
При всех схожести патогенеза и проявлений БК и ЯК, правильно их различать, так как имеются существенные отличия как в локализации, патологического процесса, глубине поражения стенки кишки, так и в осложнениях и исходах заболевания. При болезни Крона может поражаться любая часть пищеварительного тракта - от ротовой полости до ануса, поражения носят сегментарный характер, в процесс вовлекаются все слои кишечной стенки [185]. При ЯК поражение затрагивает только толстую кишку и характеризуется геморрагически-гнойным воспалением с развитием осложнений местного и системного характера [38].

Принципиально и то, что патогномоничными для БК кишечными осложнениями являются стриктуры и свищи ЖКТ, а для ЯК – токсический мегаколон. Различается и хирургическая тактика при этих двух формах ВЗК

[109, 155, 174]. Все это доказывает необходимость ранней дифференциальной диагностики между этими двумя формами ВЗК.

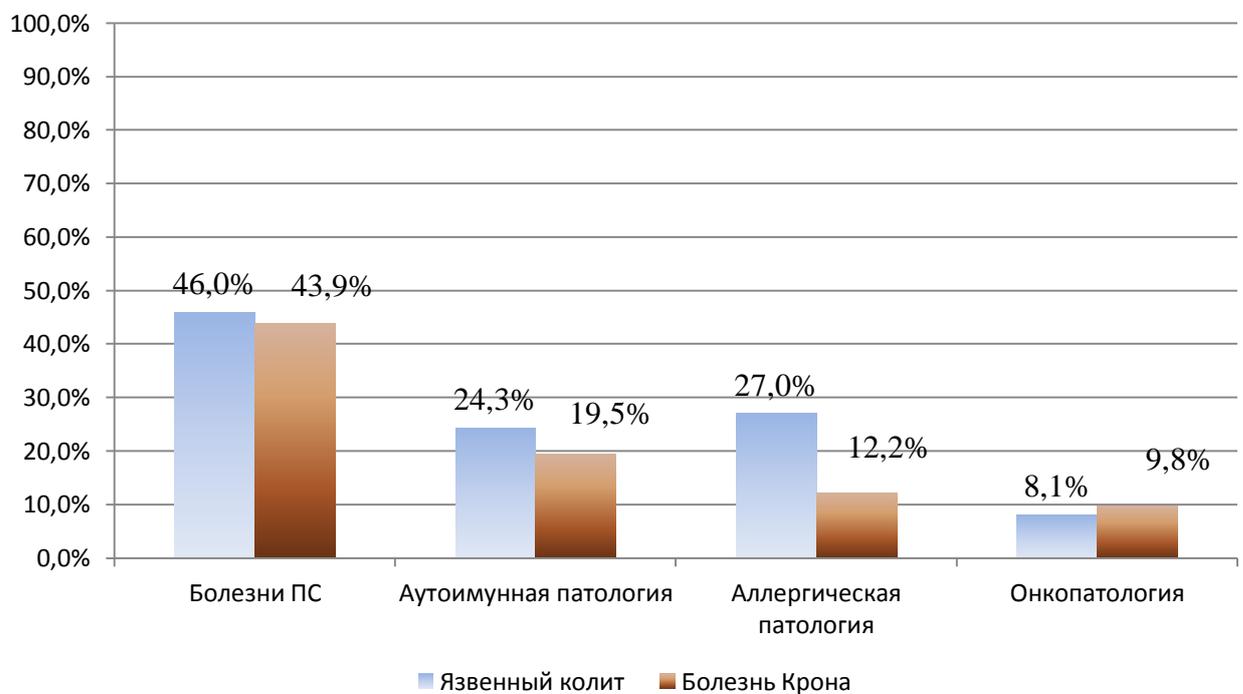
Возраст дебюта заболевания среди детей, включенных в исследование колебался от 3 до 15 лет, очень ранний дебют ВЗК, в возрасте до 5 лет наблюдался у 7 детей, в том числе у 4 с ЯК и 3 с БК. В группе детей с диагнозом ЯК средний возраст манифестации симптомов составил  $7,1 \pm 2,7$  г, при БК  $7,6 \pm 3,2$  г, различие в возрасте недостоверно ( $p > 0,05$ ). Однако обращает на себя внимание, что при БК значительно длиннее 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 ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 1).

Рисунок 1 - Средний возраст манифестации симптомов, возраст постановки диагноза и длительность диагностики язвенного колита и болезни Крона (лет).



По-видимому, в ранней манифестации ВЗК может играть роль предрасположенность по болезням пищеварительной системы, аутоиммунным и онкологическим заболеваниям, аллергической патологии. Мы проанализировали частоту отягощенной наследственности по перечисленным параметрам (Рисунок 2).

Рисунок 2 - Частота отягощенной наследственности детей с язвенным колитом и болезнью Крона по болезням пищеварительной системы, аутоиммунным, аллергическим и онкологическим заболеваниям.



Анализ приведенных данных позволяет утверждать, что при ЯК отмечается несколько большая отягощенность наследственного анамнеза в целом, хотя различие по суммарной отягощенности не является достоверным ( $p > 0,05$ ), однако частота семейной отягощенности по аллергической патологии при ЯК достоверно выше ( $p < 0,05$ ).

Возможно, такие различия связаны с тем, что 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 (Таблица 3).

Таблица 3 - Частота основных симптомов манифестации ЯК и БК у детей.

Симптомы	Дети с ЯК, n=37		Дети с БК, n=41		P	$\chi^2$
	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°С	9	24,3	6	14,6	0,28	1,2
Повышение Т выше 38°	2	5,4	0	-	0,05	2,7
<b>Всего гипертермия</b>	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 (Таблица 4).

Таблица 4 - Частота основных при ЯК и БК у детей при обострении заболевания.

Симптомы	Дети с ЯК, n=28		Дети с БК, n=32		P	$\chi^2$
	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

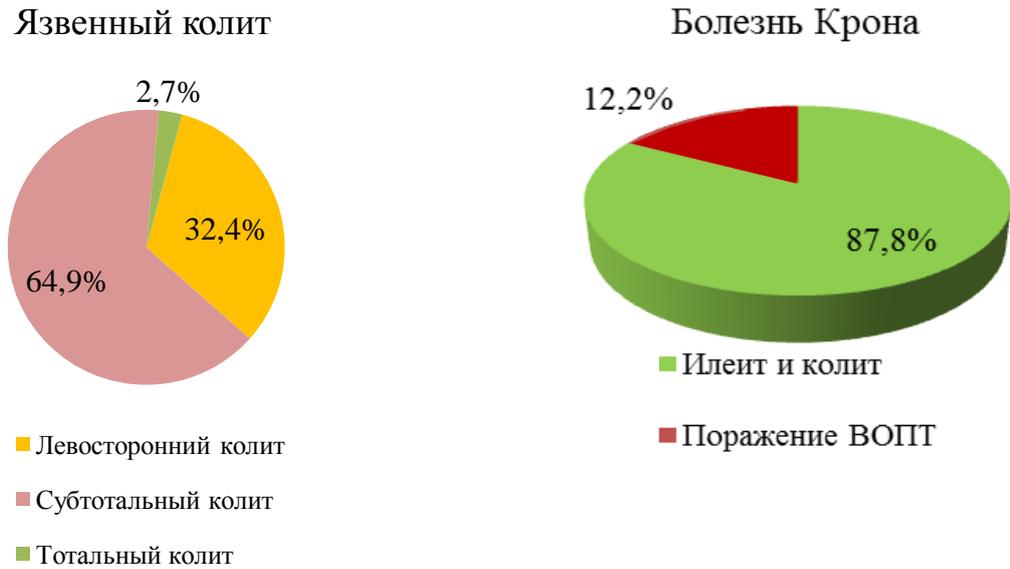
При обострении уже имевшегося ВЗК по сравнению с манифестацией отмечается нарастание частоты болевого и астенического синдромов, кроме этого, нами установлено, что при обострении ВЗК в динамике от нескольких месяцев до 5 лет усиливается актуальность такого важного симптома как желудочно-кишечное кровотечение.

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

Закономерно, что нами были установлены и определенные особенности локализации воспалительного процесса в ЖКТ. Общеизвестно, 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 [59].

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 (левосторонний колит) (12 детей – 32,4%). При БК преобладающим уровнем поражения среди обследованных детей являлись терминальный отдел подвздошной и толстая кишка, включая аноректальные поражения (36 детей – 87,8%), причем в 41,5% случаев отмечалось поражение терминального отдела подвздошной кишки (терминальный илеит) в сочетании сегментарными поражениями различных отделов толстой кишки, у 2 детей (4,9%) имело место поражение аноректальной зоны. В части случаев имело место сочетанное или изолированное поражение ВОПТ (5 детей – 12,2%), (Рисунок 3).

Рисунок 3 - Формы поражения отделов ЖКТ при ЯК и БК.



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 -1 $\sigma$ . При ЯК в 2 случаях (5,4%) развивался артрит, у 7 детей (18,9%) отмечалось снижение весо-ростовых показателей.

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. 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. 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 (Таблица 5).

Таблица 5 - 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	-
Лейкоциты, $10^9/л$	12,9±0,45	13,3±0,44	6,7±0,25	P <sub>1</sub> , P <sub>2</sub>
П/я нейтрофилы, %	5,2±0,21	5,7±0,26	1,7±0,15	P <sub>1</sub> , P <sub>2</sub>
С/я нейтрофилы, %	53,3±2,9	48,8±3,2	52,5±3,7	-
Эозинофилы, %	6,8±1,9	7,3±1,5	3,1±1,0	P <sub>1</sub> , P <sub>2</sub>
Лимфоциты, %	28,8±2,8	30,4±2,5	34,6±3,1	-
Моноциты, %	6,1±2,0	7,3±2,3	5,5±1,2	-
Тромбоциты, $10^9/л$	368,2±37,4	341,5±31,2	232,5±24,8	P <sub>1</sub> , P <sub>2</sub>
СОЭ, мм/ч	25,4±2,6	22,7±2,5	8,8±1,9	P <sub>1</sub> , P <sub>2</sub>

Примечание: P<sub>1</sub> – различие между ЯК и группой сравнения

P<sub>2</sub> – различие между БК и группой сравнения

Маркерами воспаления, в том числе аутоиммунного, в биохимическом анализе крови считаются повышение уровня  $\gamma$ -глобулинов,  $\alpha$ 1-глобулины, С-реактивный белок, фибриноген (Таблица 6).

Таблица 6 - Некоторые биохимические показатели у детей с ВЗК

Показатель	ЯК, n=37	БК, n=41	Группа сравнения n=34	P<0,05
Общий белок, г/л	75,6±4,9	74,3±5,1	78,1±7,2	-
Альбумин, %	56,7±4,2	59,2±3,8	68,6±6,1	-
$\alpha$ 1-глобулины, %	5,3±0,27	4,2±0,29	3,3±0,31	P <sub>1</sub> , P <sub>2</sub>
$\alpha$ 2-глобулины, %	10,6±0,95	12,1±0,98	7,7±0,83	P <sub>1</sub> , P <sub>2</sub>
$\beta$ –глобулины, %	11,2±1,4	10,1±1,1	9,6±0,93	-
$\gamma$ - глобулины, %	16,2±1,1	14,4±0,96	10,8±0,65	P <sub>1</sub> , P <sub>2</sub>
СРБ, мг/л	10,7±1,85	9,3±1,54	0,39±0,11	P <sub>1</sub> , P <sub>2</sub>
Фибриноген, г/л	2,93±0,77	3,72±1,52	3,5±0,98	-
Трансферрин, г/л	3,6±0,29	3,2±0,25	2,6±0,23	P <sub>1</sub>
АлАТ, у.е.	25,6±2,4	28,8±3,8	22,8±4,1	-
Холестерин, ммоль/л	4,8±0,47	4,5±0,39	4,3±0,37	-
Щелоч. фосфатаза, у.е	512,4±187,5	583,0±128,4	312,8±67,7	-
$\alpha$ -амилаза, у.е.	131,4±54,9	145,7±61,2	53,8±36,1	-
Железо, мкмоль/л	10,6±0,85	11,0±1,2	15,9±2,4	P <sub>1</sub> , P <sub>2</sub>
Мочевина, ммоль/л	4,2±0,86	3,4±0,47	3,9±0,41	-
Креатинин, мкмоль/л	150,8±43,1	141,5±40,7	114,8±32,5	-

Примечание: P<sub>1</sub> – различие между ЯК и группой сравнения

P<sub>2</sub> – различие между БК и группой сравнения

Нами было отмечено повышение большинства перечисленных показателей в группе детей с ВЗК, что свидетельствует о развитии системного воспалительного ответа. Полученные данные так же подтверждают диагностическую значимость определения в крови белковых фракций: у пациентов с ВЗК относительное содержание фракций глобулинов  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  и  $\gamma$  оказалось достоверно выше, чем в группе сравнения и СРБ ( $p < 0,05$ ). Наши данные совпадают с результатами других авторов, отметивших у трети больных ВЗК диспротеинемию за счет увеличения фракции  $\gamma$ -глобулинов, повышение уровня СРБ; лейкоцитоз и тромбоцитоз [33]

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%).

При обеих формах ВЗК активность щелочной фосфатазы, которая является маркером холестаза и  $\alpha$ -амилазы, которая является наиболее чувствительным маркером реактивных изменений поджелудочной железы оказались выше, чем в группе сравнения, однако, эти различия оказались

недостовверны из-за высокого разброса индивидуальных данных. Тем не менее, уровень щелочной фосфатазы оказался выше референсных значений у 17 детей с ВЗК (21,8%), а  $\alpha$ -амилазы у 11 (14,1%).

Снижения функций почек ни по показателям креатинина и мочевины (экскреторная функция), ни по относительной плотности мочи (концентрационная функция) отмечено не было.

У всех пациентов было проведено копрологическое исследование. При исследовании кала нами выявлена различная частота копрологических синдромов (Таблица 7).

Таблица 7 - Частота копрологических синдромов у детей с ЯК и БК

Синдром недостаточности пищеварения	Симптомы, составляющие синдром	ЯК, n=37		БК, n=41		P
		абс	%	абс	%	
Желудочного	Непереваренные мышечные волокна	1	2,7	6	14,6	<0,05
Панкреатического	Нейтральный жир, мышечные волокна, крахмал	5	13,5	7	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 Греггерсена, которая позволяет сделать положительное заключение при минимальной концентрации гемоглобина 0,05 мг/г кала.

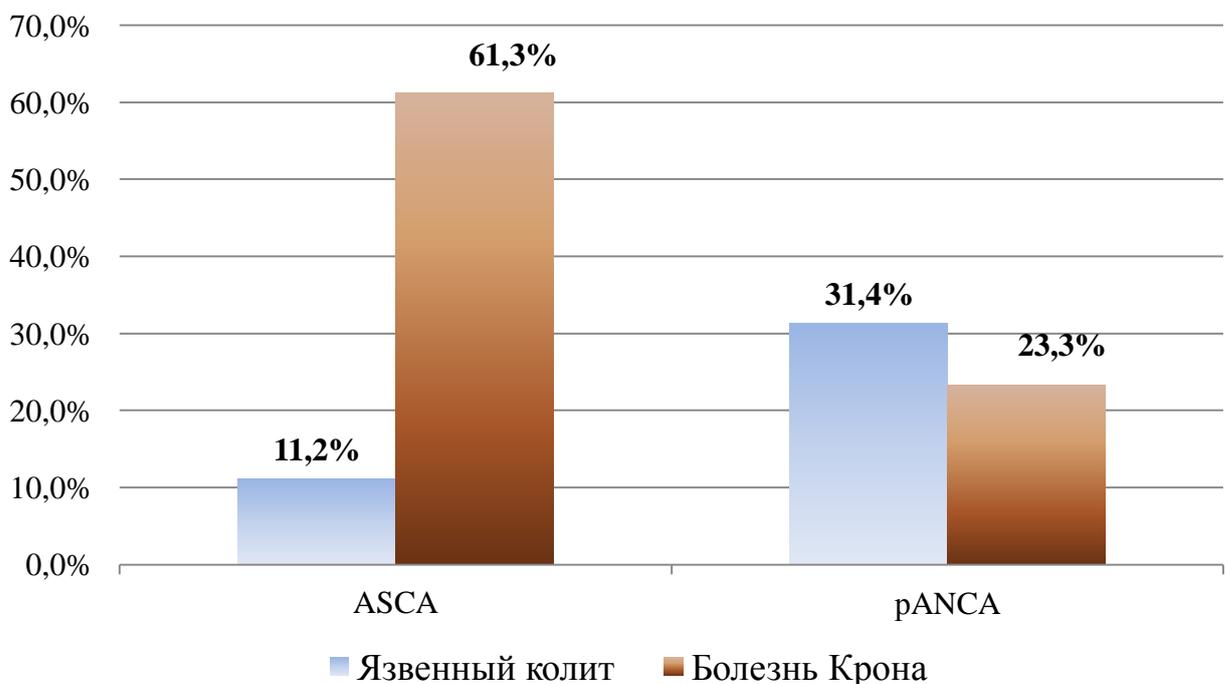
Положительная реакция указывает на кровотечение из любого отдела ЖКТ, при этом заключение может быть ложноположительным при употреблении мясных продуктов, либо приеме некоторых лекарственных препаратов, например, содержащих железо либо висмут [12]. На момент исследования бензидиновая проба оказалась положительной у 10 детей с БК (24,4%) и 12 детей с ЯК (32,4%). На наш взгляд, столь невысокая частота кровотечений ЖКТ по данным анализа на скрытую кровь у детей с обострением ВЗК, свидетельствует о низкой чувствительности данного метода.

Наиболее чувствительным тестом, отражающим воспаление слизистой оболочки ЖКТ в настоящее время считается фекальный кальпротектин [15]. 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  $317,3 \pm 89,6$

мг/г, у детей с БК  $265 \pm 37,6$  мг/г. В группе сравнения уровень фекального кальпротектина составил  $17,2 \pm 8,1$  мг/г.

Важное значение в диагностике ВЗК придается 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 сахаромицетам (ASCA). Положительный или отрицательный результаты тестов на ASCA и pANCA при наличии клинико-лабораторной картины ВЗК позволяют дифференцировать БК от ЯК. В группе обследованных нами детей положительный результат теста на антитела к сахаромицете отмечался почти у половины детей с обострением БК (Рис. 4).

Рисунок 4 - Частота положительных результатов тестов на ASCA и pANCA у детей с язвенным колитом и болезнью Крона.



Тест на рANCA 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 пораженных участков. В ходе исследования всем детям с ВЗК проводилась колоноскопия, а детям с БК еще 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 счет 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 распространенного 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 протяженностью и сегментарностью воспалительного процесса. У большей части

обследованных слизистая оболочка имела вид «стеганого 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 лимфоплазмноклеточная, с примесью нейтрофилов инфильтрация всех слоев (19,5%), либо только в слизистой оболочке и подслизистом слое (80,5%) стенки кишки. В качестве патогномоничного признака БК нами расценивалось появление эпителиоидноклеточных гранулем, 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 свертывающей системы крови, кровопотери и связанной с ними постгеморрагическими состояниями. По нашим данным при однократном обследовании бензидиновый тест на скрытую кровь в стуле положителен у четверти детей с БК и трети с ЯК. У каждого десятого ребенка с ВЗК имеет место анемия легкой и или средней тяжести, а более чем в 30% случаев отмечается снижение уровня сывороточного железа и повышение уровня трансферрина,

что указывает на латентный дефицит железа. В ходе исследования выявлена тенденция к повышению уровня фибриногена в плазме крови, более выраженная у пациентов с ЯК. При колоноскопии контактная кровоточивость и кровотечения из язв и эрозий было отмечено у 29,4% детей с ЯК и 19,5% детей с БК.

Очевидно, изучение различных сторон свертывающей системы крови, выявление и коррекция ее 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 свертывающей системы крови.

### **3.2. Состояние гемостаза у детей с язвенным колитом и болезнью Крона.**

Гемостаз представляет собой сложную многокомпонентную систему, состоящую из 3 звеньев (сосудистого, тромбоцитарного и коагуляционного), большого количества факторов свертывания и ингибиции свертывания крови. В частности, выделяют 13 факторов коагуляционного и 22 фактора тромбоцитарного звеньев гемостаза [37].

Обеспечивая жизненно важную функцию у здоровых людей, свертывающая системы крови может быть задействована в патогенезе некоторых заболеваний, в частности аутоиммунной природы, в том числе и ВЗК [115]. Активация свертывания крови признана важным компонентом воспалительной реакции, как при БК, так и при ЯК, важным звеном патогенеза этих заболеваний [125].

Нами были определены основные маркеры, характеризующие состояние звеньев свертывающей системы крови. В частности, о состоянии сосудистого звена мы судили по суммарной концентрации нитратов и нитритов в крови, уровень которых увеличивается при процессах воспаления. NO-синтазная реакция в эндотелии – основной источник нитратов и нитрит-ионов, поэтому определение суммарной концентрации нитрит- и нитрат-ионов является общепризнанным методом оценки функционального состояния сосудистого эндотелия [182, 66, 67].

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 [198, 28].

Согласно полученным нами данным, суммарная концентрация нитратов и нитритов ( $\text{NO}_x$ ) в группе сравнения составила  $14,1 \pm 7,3$  (95% ДИ 12,1 - 17,2) мкмоль/л. Наиболее высоким уровень  $\text{NO}_x$  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  $\text{NO}_x$  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. Нами была установлена прямая корреляционная связь выше средней степени между уровнями  $\text{NO}_x$  в крови и кальпротектина в кале ( $R_{xy} = 0,524$ )

Тромбоцитарное звено свертывающей 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. Приведенные данные, на наш взгляд свидетельствуют о нарушении тромбоцитарного звена при обеих формах ВЗК, однако, механизмы нарушений имеют особенности.

О состоянии коагуляционного звена свертывающей 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  $153,2 \pm 36,2$  (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 (Таблица 8).

Таблица 8 - 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 <sub>1</sub> , P <sub>2</sub>
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 <sub>1</sub> , P <sub>2</sub>

Примечание: P<sub>1</sub> – различие между ЯК и группой сравнения

P<sub>2</sub> – различие между БК и группой сравнения

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

Важное значение нарушений гемостаза в формировании клинической картины обострения ВЗК с развитием желудочно-кишечного кровотечения и формированием анемического синдрома постгеморрагического генеза можно проиллюстрировать на следующем клиническом примере.

### **Клинический пример 1.**

Илья П., 5 лет поступил в УДКБ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на боли в животе, неоформленный стул до 5 -6 раз в сутки с кровью, слабость, утомляемость, головокружения, изменения на коже, приступы затрудненного дыхания.

**Анамнез жизни:** мальчик от 2 беременности, протекавшей физиологически, срочных родов с весом при рождении 3400, ростом 50 см, закричал сразу. На грудном вскармливании до 2-х лет. Психомоторное развитие соответственно возрасту. В периоде новорожденности не болел. На первом году имели место эпизоды расстройства стула, связанные с приемом новых продуктов, сопровождавшиеся кожными высыпаниями.

С 1,5 лет, частые ОРВИ, затем обструктивные бронхиты, ангины, отиты. В октябре 2012 г выставлен диагноз бронхиальной астмы, получает базисную терапию – будесонид ингаляционно, «Беродуал» при приступах. Профилактические прививки не проводились из-за отказа матери. Аллергоанамнез: поливалентная аллергия на пыльцевые и пищевые аллергены. Наследственный анамнез отягощен по гастродуоденальной патологии, аллергии.

**Анамнез заболевания.** С рождения мама отмечала разжиженный стул со слизью, неперевавшими комочками. С 1 года в стуле стали появляться прожилки крови. Обследован в НЦЗД РАН, диагноз «пищевая аллергия», назначена диетотерапия, десенсибилизирующие, мукоцитопротекторы-сорбенты, ферментные препараты, пробиотики. Уже тогда при обследовании выявлялось снижение уровня гемоглобина до 96 г/л, сывороточного железа до 5,9 мкмоль/л.

Выраженное обострение с апреля 2013 года, когда стали беспокоить боли в животе с тошнотой, рвотой, отмечались эпизоды темного стула со значительной примесью крови. Мальчик консультирован в УДКБ, рекомендовано обследование в условиях стационара, по результатам которого выставлен диагноз «Хронический недифференцированный колит, обострение. Неспецифический язвенный колит? Бронхиальная астма. Поливалентная аллергия. Атопический дерматит, ограниченный, обострение. Анемия средней степени тяжести смешанного генеза». Исследование кала на кальпротектин-1218мкг/г (в норме до 50). Проведено лечение - диета № 5, креон, месалазин 500 мг 2 р/сут. После выписки курс месалазина продолжен. Стул стал полуоформленным, без примесей крови, слизи, периодически боли в животе, обострение атопического дерматита.

С августа 2013 года вновь обострение: боли в животе, слизь и кровь в стуле. Повторно обследован в УДКБ, выставлен клинический диагноз «Неспецифический язвенный колит, тотальный, ретроградный илеит, средне-тяжелая форма. Железодефицитная анемия, средней степени». После выписки продолжено лечение месалазином в прежней дозе, чувствовал себя неплохо, однако после перенесенной ветряной оспы, вновь обострение (боли в животе, распространенные изменения на коже, стул полуоформленный с примесью крови и слизи).

**Status presents.** Состояние при поступлении средней тяжести, мальчик астенического телосложения, пониженного питания. Кожные покровы чистые, сухие, шелушащиеся, в локтевых сгибах, подколенных ямках, животе утрированные складки, расчесы, тени под глазами. Нарушение осанки в форме сколиоза, мышечная гипотония. Гипертрофия небных

миндалин. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум на верхушке и в V точке. Язык обложен. Живот мягкий, при пальпации болезненный в эпигастрии, левой подвздошной области, где пальпируется спазмированная сигма. Стул за сутки 3 раза, полуоформленный с примесью слизи крови.

### Проведенные обследования.

Нв, г/л	Эритро. $10^{12}$	ЦП	Лейк. $10^9$	Тромб. $10^{12}$	Баз. %	П/я %	С/я, %	Эоз. %	Лимф, %	Мон, %	СОЭ, Мм/ч
108	4,4	<b>0,71</b>	12,3	433	2	6	42	<b>12</b>	32	5	155

Общий анализ крови от 04.10.:

Анизоцитоз+, анизоцитоз+-, гипохромия+, пойкилоцитоз+-

Биохимический анализ крови от 04.10.: общий белок-78.5 г/л, белк. фр. альбумин – 53.5 %, альфа-1 – 4,5%, альфа-2 – 11,3%, бета – 11.8%,  $\gamma$  - , 18.9% (норма до 18.8), трансферрин – 2.85 г/л, кальций – 2,5 ммоль/л, железо – 8.64 мкмоль/л (N 9.0 – 31.3), % насыщения железом 31.4 (N 20-55), глюкоза-4,3 ммоль/л, общ.билирубин-6.3 мкмоль/л(5-21), АЛТ-11 ед/л, АСТ- 32 ед/л(0-40), амилаза-143 ед/л (30-100), холестерин-4.9 (N 3.88-6.47), креатинин 0,48 мг/дл (N 0.5 – 1.2), неорг. фосфор – 1,8 (N 0,87 – 1,45),  $K^+$  - 4.8 мэкв/л, хлор 109 мэкв/л, ЩФ-186 ед/л (0-115).

Гемостазиологические показатели:  $NO_x$  26,1 мколь/л, степень агрегации тромбоцитов 29,7%, средний размер агрегатов, 8,5 отн. ед., уровень vWF 137,1%, АЧТВ 33,7 сек, ТВ 12,4 сек, фибриноген 3,3 г/л, D-димер 251,9 нг/мл.

Резюме: повышена концентрация NO<sub>x</sub>, нарушен начальный этап тромбообразования по показателям степени агрегации и среднего размера агрегатов тромбоцитов.

Диастаза мочи-327 ед/л(60-500),

Общий анализ мочи от 04.09.13 - реакция 6,0, от.пл-1021, белок, глюкоза- нет, эпителий плоский - единичный, лейкоциты- 1-2 в п/зр., оксалаты - много, слизь – умеренное количество, бактерии - немного.

Копрограмма от 04.10.13: оформленный, мыш. волокна без исчерченности+; с исчерченностью+; мыла+; перевариваемая клетчатка ++; крахмал++; внутриклеточный; йодофильная флора+; слизь много, эритроциты 10-15 п/зр, яйца гельминтов, простейшие- не найдены.

Спирограмма в норме, после сальбутамола без динамики.

#### **Колоноскопия.**

На протяжении прямой кишки, восходящего и поперечного отделов ободочной кишки вплоть до печеночного угла, отмечается выраженный отек слизистой оболочки, слизистая рыхлая, в прямой и сигмовидной кишке множественные подслизистые кровоизлияния малинового цвета, контактная кровоточивость. На слизистой прямой кишки множественные точечные эрозии. В просвете толстой кишки очень много слизи, прожилки крови. Тонус кишки и анального жома удовлетворительный. Взята биопсия слизистой прямой кишки. Заключение: Выраженный колит, эрозивный проктит.

Клинический диагноз Язвенный колит, субтотальный, средне-тяжелая форма, период обострения. Железодефицитная анемия, средней степени

Проведено лечение: стол № 5, преднизолон в/в 3 мг/кг, затем внутрь 1,5/мг/кг, месалазин 500 мг 2 р/сут, дицинон в дозе 15 мг/кг в сутки парентерально, аскорбиновая кислота, рутин внутрь.

За время наблюдения в стационаре состояние мальчика улучшилось, болевой и диарейный синдром купировались, кровь в стуле исчезла. Выписывается домой с рекомендациями по лечению месалазином 1,0 в сутки, постепенным снижением дозы преднизолона. Для лечения железодефицитной анемии назначен препарат железа (железа гидроксид полиизомальтозат) курсом 2 месяца.

Данный пример демонстрирует, что у ребенка с ЯК одним из компонентов, обуславливающих тяжесть состояния, является геморрагический синдром в форме кишечного кровотечения, который, помимо собственно воспаления кишечной стенки, обусловлен нарушениями сосудистого и тромбоцитарного звеньев свертывающей системы крови.

Таким образом, можно констатировать при ВЗК с одной стороны, снижение степени и качества агрегации тромбоцитов, нарушения на конечном этапе формирования фибринового сгустка, а с другой стороны, повышенный фибринолиз, по-видимому, неполноценных фибриновых сгустков, что отражает повышение уровня D-димера. Конечным результатом этого процесса является повышенная кровоточивость слизистой и желудочно-кишечные кровотечения.

### **Клинический пример 2.**

Наташа К., 14 лет поступила на госпитализацию с жалобами на боли в животе, неустойчивый стул со слизью и примесью крови, слабость, недомогание, повышение температуры.

**Анамнез жизни:** девочка от 1 беременности, протекавшей без осложнений, срочных родов с весом при рождении 3100, ростом 50 см, закричала сразу. На грудном вскармливании до 4-х месяцев. Раннее развитие соответственно возрасту. Профилактические прививки проводились по календарю. На первом году жизни перенесла острые респираторные инфекции, получала антибиотики. На третьем году жизни – острую кишечную инфекцию.

Аллергический анамнез не отягощен. Наследственный анамнез отягощен по материнской линии – ревматоидный артрит.

**Анамнез заболевания.** Заболела около полугода назад, когда появились боли в животе, неустойчивый стул. С диагнозом гастроэнтероколит лечилась участковым педиатром без положительной динамики. Болевой синдром усиливался, появилась слабость, недомогание, субфебрильная температура, появились слизь и кровь в стуле.

**Status presents.** Состояние при поступлении средней тяжести, мальчик астенического телосложения, пониженного питания. Кожные покровы чистые, сухие, шелушащиеся, в локтевых сгибах, подколенных ямках, животе утрированные складки, расчесы, тени под глазами. Нарушение осанки в форме сколиоза, мышечная гипотония. Гипертрофия небных миндалин. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум на верхушке и в V точке. Язык обложен. Живот мягкий, при пальпации болезненный в эпигастрии, левой подвздошной области, где пальпируется спазмированная сигма. Стул за сутки 3 раза, полуоформленный с примесью слизи крови.

### Проведенные обследования.

Общий анализ крови от 04.10.:

Нв, г/л	Эритро. 10 <sup>12</sup>	ЦП	Лейк. 10 <sup>9</sup>	Тромб. 10 <sup>12</sup>	Баз. %	П/я %	С/я, %	Эоз. %	Лимф. %	Мон, %	СОЭ, Мм/ч
108	4,4	<b>0,71</b>	12,3	433	2	6	42	<b>12</b>	32	5	155

Анизоцитоз+, анизоцитоз+-, гипохромия+, пойкилоцитоз+-

Биохимический анализ крови от 04.10.: общий белок -78.5 г/л, белк. фр. альбумин – 53.5 %, альфа-1 – 4,5%, альфа-2 – 11,3%, бета – 11.8%, γ - , 18.9% (норма до 18.8), трансферрин – 2.85 г/л, кальций – 2,5 ммоль/л, железо – 8.64 мкмоль/л (N 9.0 – 31.3), % насыщения железом 31.4 (N 20-55), глюкоза-4,3 ммоль/л, общ.билирубин-6.3 мкмоль/л(5-21), АЛТ-11 ед/л, АСТ- 32 ед/л(0-40), амилаза-143 ед/л (30-100), холестерин-4.9 (N 3.88-6.47), креатинин 0,48 мг/дл (N 0.5 – 1.2), неорг. фосфор – 1,8 (N 0,87 – 1,45), К+ - 4.8 мэкв/л, хлор 109 мэкв/л, ЩФ-186 ед/л (0-115).

Гемостазиологические показатели: NO<sub>x</sub> 26,1 мколь/л, степень агрегации тромбоцитов 29,7%, средний размер агрегатов, 8,5 отн. ед., уровень vWF 137,1%, АЧТВ 33,7 сек, ТВ 12,4 сек, фибриноген 3,3 г/л, D-димер 251,9 нг/мл.

Резюме: повышена концентрация NO<sub>x</sub>, нарушен начальный этап тромбообразования по показателям степени агрегации и и среднего размера агрегатов тромбоцитов.

Диастаза мочи-327 ед/л(60-500),

Общий анализ мочи от 04.09.13 - реакция 6,0, от.пл-1021, белок, глюкоза- нет, эпителий плоский - единичный, лейкоциты- 1-2 в п/зр., оксалаты - много, слизь – умеренное количество, бактерии - немного.

Копрограмма от 04.10.13: оформленный, мыш. волокна без исчерченности+; с исчерченностью+; мыла+; перевариваемая клетчатка ++; крахмал++; внутриклеточный; йодофильная флора+; слизь много, эритроциты 10-15 п/зр, яйца гельминтов, простейшие- не найдены.

Спирограмма в норме. После ингаляции сальбутамола без динамики.

### **Колоноскопия.**

На протяжении прямой кишки, восходящего и поперечного отделов ободочной кишки вплоть до печеночного угла, отмечается выраженный отек слизистой оболочки, слизистая рыхлая, в прямой и сигмовидной кишке множественные подслизистые кровизлияния малинового цвета, контактная кровоточивость. На слизистой прямой кишки множественные точечные эрозии. В просвете толстой кишки очень много слизи, прожилки крови. Тонус кишки и анального жома удовлетворительный. Взята биопсия слизистой прямой кишки. Заключение: Выраженный колит, эрозивный проктит.

Клинический диагноз: Болезнь Крона, илеоколит, среднетяжелая форма, обострение. Эрозивный гастрит, ассоциированный с хеликобактером. Дистальный эзофагит. Хронический дуоденит, обострение. Реактивный панкреатит. Дисбактериоз кишечника. Бронхиальная астма, атопическая, внеприступный период.

Проведено лечение: стол № 5, преднизолон в/в 3 мг/кг, затем внутрь 1,5/мг/кг, месалазин 500 мг 2 р/сут, дицинон в дозе 15 мг/кг в сутки парентерально, аскорбиновая кислота, рутин внутрь.

За время наблюдения в стационаре состояние мальчика улучшилось, болевой и диарейный синдром купировались, кровь в стуле исчезла. Выписывается домой с рекомендациями по лечению месалазином 1,0 в сутки, постепенным

снижением дозы преднизолона. Для лечения железодефицитной анемии назначен препарат железа (железа гидроксид полиизомальтозат) курсом 2 месяца.

Данный пример демонстрирует, что у ребенка с ЯК одним из компонентов, обуславливающих тяжесть состояния, является геморрагический синдром в форме кишечного кровотечения, который, помимо собственно воспаления кишечной стенки, обусловлен нарушениями сосудистого и тромбоцитарного звеньев свертывающей системы крови.

Таким образом, можно констатировать при ВЗК с одной стороны, снижение степени и качества агрегации тромбоцитов, нарушения на конечном этапе формирования фибринового сгустка, а с другой стороны, повышенный фибринолиз, по-видимому, неполноценных фибриновых сгустков, что отражает повышение уровня D-димера. Конечным результатом этого процесса является повышенная кровоточивость слизистой и желудочно-кишечные кровотечения.

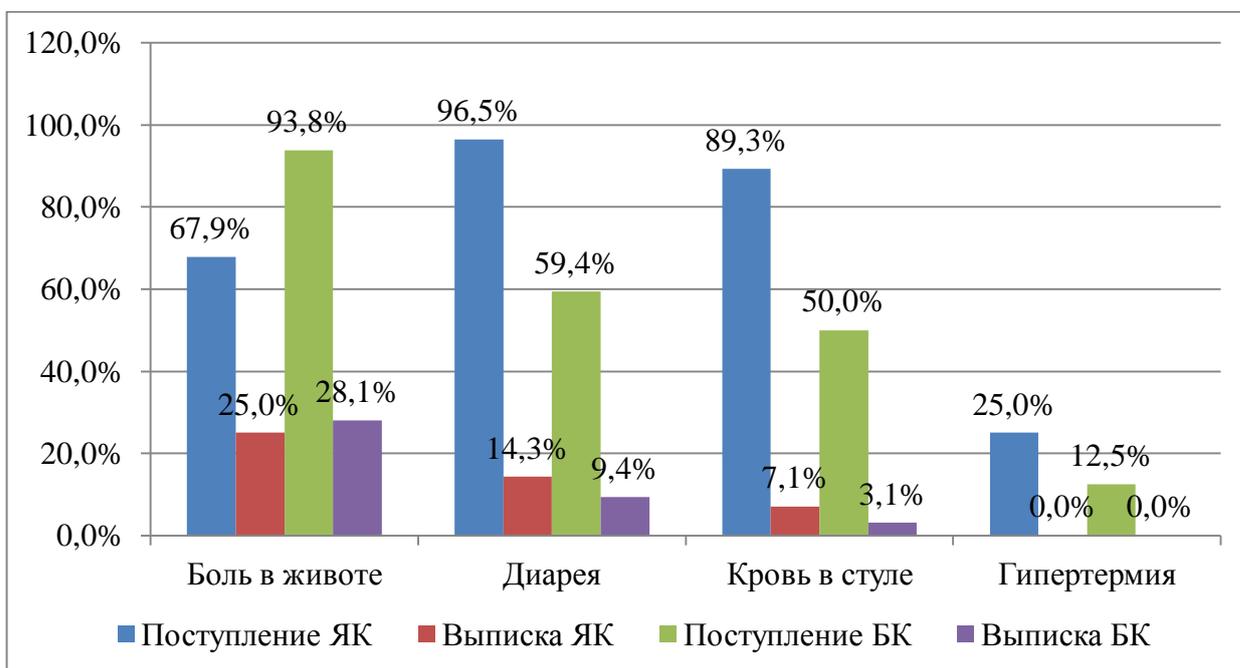
### **3.3. Клинико-лабораторные корреляции основных проявлений ВЗК и нарушений свертывающей системы крови в динамике лечения.**

В ходе госпитализации, которая продолжалась от 17 до 28 дней, дети получали противовоспалительную и адьювантную терапию в соответствии с принятыми в РФ стандартами [43, 73]. 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, иммунодупрессанты (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 качестве вспомогательной терапии по показаниям использовались спазмолитики и обезболивающие (тримебутин, гиосцина бутилбромид, дротаверин), мукоцитопротекторы с антидиарейным эффектом (смектиты), гемостатические средства местного (аминокапроновая кислота) или системного (этамзилат) действия, витаминотерапия. В зависимости от выявленных нарушений свертывающей системы крови проводилась дифференцированная коррекция лекарственными средствами, влияющими на определенные ее 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 [178]. 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 9).

Рисунок 9 - Динамика основных клинических симптомов ВЗК в ходе лечения в стационаре



В качестве основных показателей воспалительной реакции нами рассматривались лейкоцитоз, увеличение СОЭ, уровень СРБ, удельный вес фракции  $\gamma$ -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  $\gamma$ -глобулинов, различия при поступлении и выписке по обеим нозологическим формам оказались достоверными ( $p < 0,05$ ) (Таблица 9).

Таблица 9 - Динамика основных показателей воспаления у пациентов в процессе лечения в стационаре.

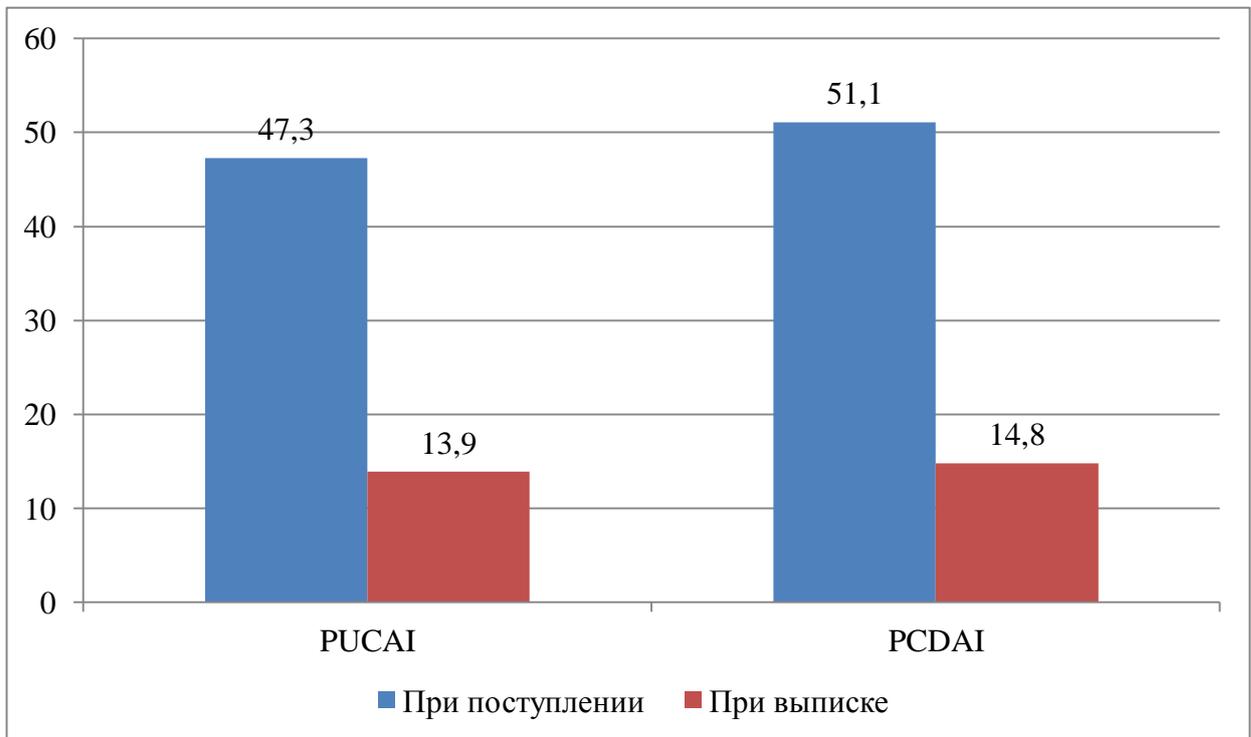
Показатель	ЯК (n=28)		БК (n=32)		Достоверность различия
	Поступление	Выписка	Поступление	Выписка	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	12,9±0,45	7,8±0,62	13,3±0,44	8,4±0,53	P <sub>1</sub> , P <sub>2</sub>
СОЭ, мм/ч	25,4±2,6	11,4±2,6	22,7±2,5	9,4±2,1	P <sub>1</sub> , P <sub>2</sub>
$\gamma$ - глобулины, %	16,2±1,1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

Примечание P<sub>1</sub> – различие достоверно в группе ЯК

P<sub>2</sub> – различие достоверно в группе БК

Индекс активности PUSAI снизился на 33,4 балла, PCDAI на 36,3 балла, что говорит о хорошем результате лечения (Рисунок 10). При поступлении уровень индекса PUSAI колебался от 38 (умеренная активность) до 76 (высокая активность) баллов. При выписке во всех случаях педиатрический индекс PUSAI 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.

Рисунок 10 - Динамика педиатрических индексов активности ЯК и БК в процессе лечения в стационаре (баллы).



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 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 свертывающей системы крови, ее оценка динамике лечения.

При поступлении, в период максимальной активности воспалительного процесса в кишечной стенке суммарная концентрация  $\text{NO}_x$  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  $\text{NO}_x$  при обеих нозологических формах, причем степень снижения этого показателя имела прямую корреляцию средней степени ( $r=0,54$ ) с уровнем СРБ в крови.

Изучение состояния тромбоцитарного звена свертывающей 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 свертывающей 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 (Таблица 10).

Таблица 10 - Динамика показателей тромбоцитарного 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	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 <sub>1-5</sub> , P <sub>2-5</sub>
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 <sub>3-5</sub>

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 ( $p>0,05$ ). 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 ( $r=0,63$ ).

Так же нами было отмечено наличие прямой корреляционной зависимости между уровнем кальпротектина в кале и степенью нарушения свертывающей системы крови по указанным выше показателям, в частности,

между уровнем фекального кальпротектина и ТВ корреляция составила 0,53, а с уровнем vWF  $r=0,58$ . Таким образом, гиперкоагуляция появлялась при развитии воспаления в кишечной стенке и стремилась к нормализации при стихании обострения.

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 (Таблица 11).

Таблица 11 - 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	5	
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 <sub>1-5</sub> , P <sub>3-5</sub>
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 <sub>1-5</sub> , P <sub>3-5</sub> , P <sub>4-5</sub>

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 свертывания крови. Снижение степени и качества агрегации тромбоцитов, повышенный фибринолиз, по-видимому, является важным патогенетическим компонентом желудочно-кишечных кровотечений. Эти положения подтверждаются следующим клиническим примером.

### **Клинический пример 3.**

Николай С., 12 лет поступил в УДКБ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на боли в нижней половине живота, неустойчивый стул, периодически с примесью крови, повышение температуры до 38,0, слабость, утомляемость.

Анамнез жизни: ребенок от 1-й физиологически протекавшей беременности, от срочных родов путем кесарево сечения. Вес при рождении 3650г, длина 51 см. оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. Вскармливание грудное до 3 мес. Раннее психомоторное развитие по возрасту. В периоде новорожденности не болел, в 3 мес. перенес острый бронхит, получал азитромицин, на фоне курса антибиотика отмечался дебют атопического дерматита. На 2 году частые ОРВИ, обструктивный бронхит, установлен диагноз: бронхиальная астма. В 8 лет перенес аденотомию. Профилактические прививки по календарю.

Семейный анамнез: у прабабушки со стороны отца – язвенная болезнь. Аллергический анамнез: приступ удушья при контакте с березой.

Аллергоспецифические ИгЕ: береза - очень высокий уровень, эпидермис и шерсть кошки, тимофеевка — высокий уровень, эпидермис и шерсть собаки, полынь, амброзия, одуванчик, лесной орех, клубника — умеренный уровень, клещи домашней пыли, таракан, кандида, альтернария+аспергилиус, креветки, белок куриного яйца, желток куриного яйца, арахис, соя, морковь, пшеничная мука — низкий уровень.

Анамнез заболевания: Болен в течение одного года, когда стали отмечаться боли в животе, эпизоды субфебрильной температуры. Около 2 месяцев назад мальчик начал отмечать неустойчивый стул со слизью и примесью крови. Лечился по месту жительства с диагнозом хронический гастродуоденит, затем аллергический проктоколит. Направлен для обследования и лечения УДКБ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

При поступлении: состояние мальчика средней тяжести, самочувствие удовлетворительное. Вес 36,6 кг, рост 148 см. Нормастенического телосложения, несколько пониженного питания. Кожные покровы обычной окраски, чистые, суховатые. Периферические л/у не увеличены. В легких дыхание проводится равномерно во все отделы, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, звучные, выслушивается систолический шум на верхушке. Язык умеренно обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии, в пилорoduоденальной области, по ходу толстой кишки, больше справа. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул был, оформленный, без патологических примесей. Дизурических явлений нет.

Результаты обследования: общий анализ крови при поступлении: Нв 109 г/л, эритроциты  $4,03 \cdot 10^{12}$ , ЦП 0,77, тромбоциты  $333 \cdot 10^9$ , лейкоциты

8,2\*10<sup>9</sup>, п/я 1%, с/я 49%, б 1%, э 7%, лимф 37 %, мон 5%, СОЭ 17 мм/ч; при выписке Нв 119 г/л, эритроциты 4,91\*10<sup>12</sup>, ЦП 0,81, тромбоциты 317 \*10<sup>12</sup>, лейкоциты 8,2\*10<sup>9</sup>, п/я 1%, с/я 42%, б 0%, э 2%, лимф 48 %, мон 7%, СОЭ 14 мм/ч

Биохимический анализ крови при поступлении: общий белок 71,4 г/л, альбумин – 55,7% α-1 – 5,1%, α -2 – 14,8%, β – 9,9%, γ – 14,5%; СРБ — 81,6 (норма до 5), общий билирубин 5,5 ммоль/л, АСТ 24 МЕ/л, АЛТ 17 МЕ/л, γ-ГТТ – 8 ед/л, глюкоза 4,8 ммоль/л, креатинин 0,52 мг/дл, холестерин 3,54 ммоль/л, амилаза 87,6 Ед/л, кальций 2,40 ммоль/л, железо – 11,5 мкмоль/л, натрий – 143 мкмоль/л, калий – 5.1 мкмоль/л, неорг.фосфор – 1,47 ммоль/л, хлор – 102 мэкв/л, магний 0.90 ммоль/л.

Копрограмма: мягкий, светло-коричневый, неоформленный, бензидиновая проба – отриц., реакция на стеркобилин +, мышечные волокна без исчерченности ++, клетчатка переваримая ++++, крахмал +, йодофильная флора +.

Группа крови В(III), Rh (+).

Кальпротектин – 600 мкг/г (норма 0 – 50).

Hbs Ag, HCV Ab, ИФА (сифилис), ИФА ВИЧ – отрицательны.

Показатели свертывающей системы крови при поступлении:

АЧТВ — 1,09 (норма), протромбиновый индекс по Квику — 113% (норма), фибриноген — 5,39 г/л (норма 1,8 — 4,0 г/л), D-димер 318,3 нг/мл; степень агрегации тромбоцитов 18,4%, средний размер агрегатов 10,9 отн. ед.

Показатели свертывающей системы крови при выписке: АЧТВ — 1,11 (норма), протромбиновый индекс по Квику — 109 (норма), фибриноген —

4,12 г/л (норма 1,8 — 4,0 г/л) D-димер 221,3 нг/мл; степень агрегации тромбоцитов 28,7%, средний размер агрегатов 14,1 отн. ед.

ЭКГ: Синусовая тахикардия. Нормальное направление ЭОС.

УЗИ органов брюшной полости: желчный пузырь с лабильным перегибом в верхней трети, осадок, симптом «плавающих хлопьев» при перемене положения тела, стенка не изменена, не утолщена. Внутривенные протоки и сосуды не расширены. Правая доля печени 120 мм (норма), паренхима средней эхогенности, однородная, углы не увеличены. Мезентериальные л/у умеренное количество, максимальный размер 12x5 мм. Поджелудочная железа - контур четкий, ровный, 16x12x16 мм (норма до 15x11x17мм), паренхима средней эхогенности, неоднородная за счет дополнительных мелких гиперэхогенных сигналов, вирсунгов проток не расширен. Селезенка: контур четкий, ровный, углы в норме, размеры 95 x 42 мм (норма), паренхима средней эхогенности, однородная, имеется добавочная долька диаметром 11 мм. Селезеночная вена не расширена. Заключение: Эхопризнаки дисхолии. Панкреатопатия.

ЭГДС с биопсией: Дистальный эзофагит 1-2 ст. Распространенный гастрит (с полными эрозиями в стадии эпителизации в препилорическом отделе желудка), гранулемы при болезни Крона? Дуоденит. Косвенные признаки патологии желчевыводящих путей и поджелудочной железы.

По данным биопсии: морфологические признаки пангастрита выраженной активности, субатрофического дуоденита, НР — отриц.

Колоноскопия: в слепой кишке слизистая оболочка резко отечная, гиперемирована, с налетом фибрина. Баугиниева заслона отечная, гиперемированная с наличием мелких язв с фибрином. Аппарат проведен на

30 см в дистальный отдел подвздошной кишки. Слизистая с наличием гиперплазированных лимфоидных фолликулов. В сигмовидной кишке — слизистая гиперемирована, отечная, складки сглажены, сосудистый рисунок не прослеживается. В прямой кишке — контактная кровоточивость. Заключение: Язвенный колит 1 ст. Болезнь Крона?

Биопсия: морфологическая картина распространенного язвенного колита высокой активности с тонкокишечной метаплазией эпителия части крипт, острыми, прогрессирующими неполными и полными эрозиями, с наличием единичных гранулем, реактивной гиперплазией лимфоидного аппарата кишечника.

Проводилась терапия: Стол 4в, пентаса 2,0 г/сут., преднизолон в/в 30 мг №3, инфузионная терапия, дицинон 25 мг 2 раза в день, креон, нексиум 10 мг/сут.

За время наблюдения в отделении состояние мальчика улучшилось. На фоне проводимой в отделении терапии отмечена положительная динамика - самостоятельных болей в животе не было, уменьшились пальпаторная болезненность во всех отделах живота, обложенность языка, стул — ежедневный, оформленный, без патологических примесей.

В данном примере можно отметить наличие кровотечения, железодефицитной анемии на фоне нарушения тромбообразования и склонности к гиперкоагуляции в остром периоде заболевания и нормализацию этих показателей наряду с купированием клинической симптоматики и анемического синдрома при выписке.

В раннем периоде после купирования симптомов обострения ВЗК, некоторые нарушения свертывающей системы крови сохраняются, что

создает предпосылки для тромбозов. В частности, при обеих нозологических формах ВЗК, после купирования обострения, сохраняется снижение степени и качества агрегации тромбоцитов, а при БК сохраняется повышение D-димера, что отражает активизацию процессов фибринолиза, по-видимому, связанную с глубоким, нередко, трансмуральным поражением кишечной стенки. Очевидно, нарушения тромбообразования и в остром периоде, и после купирования обострения, требуют соответствующей коррекции, назначения препаратов, нормализующих функцию тромбоцитов, а так же обладающих комбинированным действием на тромбоцитарное и сосудистое звено гемостаза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 [56]. Это в свою очередь потенцирует воспаление в стенке кишечника [201]. Еще 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 [212].

Однако, на данный момент можно констатировать тот факт, что изменения гемостаза при ВЗК известны недостаточно. Изучение этих механизмов имеет не только теоретическую ценность в плане уточнения патогенеза ВЗК, но и может способствовать оптимизации терапии и улучшению исходов заболеваний. В связи с этим обозначена цель работы - на основании выявления закономерностей изменения показателей свертывающей системы крови и функционального состояния эндотелия, предложить патогенетически обоснованные лечебные и диагностические подходы, обеспечивающие повышение эффективности терапии воспалительных заболеваний кишечника и профилактику осложнений.

Для реализации поставленных нами задач и цели исследования было обследовано 78 детей в возрасте от 3 до 15 лет с впервые выявленным

диагнозом ВЗК, либо обострением заболевания, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение УДКБ ПГМУ им. И.М. Сеченова. В результате комплексного клинико-инструментального и лабораторного обследования у 37 детей был установлен диагноз ЯК, у 41 – БК. Для определения особенностей свертывающей системы крови больных ВЗК так же назначались тесты, характеризующие состояние всех ее звеньев (число, размер и агрегация тромбоцитов, фактор Виллебранда, АЧТВ, тромбиновое время, фибриноген, D-димер, суммарная концентрация нитратов и нитритов).

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

Возраст дебюта заболевания среди детей, включенных 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 недостоверно ( $p > 0,05$ ). Однако обращает на себя внимание, что при БК значительно длительнее промежуток времени между появлением симптомов и постановкой диагноза, что обуславливает позднее начало лечения.

По-видимому, в ранней манифестации ВЗК может играть роль предрасположенность к болезням пищеварительной системы, аутоиммунным и онкологическим заболеваниям, аллергической патологии. По нашим

данным частота семейной отягощенности по аллергической патологии при ЯК достоверно выше ( $p < 0,05$ ). Возможно, такие различия связаны с тем, что 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

Таким образом, нами показано, 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. 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 частота такого важного симптома как желудочно-кишечное кровотечение.

Закономерно, что нами были установлены и определенные особенности локализации воспалительного процесса в ЖКТ. Общеизвестно, 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.

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%), причем 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

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 -1 $\sigma$ . При ЯК в 2 случаях (5,4%) развивался артрит, у 7 детей (18,9%) отмечалось снижение весо-ростовых показателей.

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. Среднее содержание эритроцитов и гемоглобина во всех сравниваемых группах не выходили за границы нормы и достоверно не различались, однако, обращает на себя внимание снижение цветового показателя у детей с ВЗК, что свидетельствует о формировании у них латентного дефицита железа. 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  $\gamma$ -глобулинов,  $\alpha$ 1-глобулины, С-реактивный белок, фибриноген

Нами было отмечено повышение большинства перечисленных показателей в группе детей с ВЗК, что свидетельствует о развитии воспалительного ответа. Полученные данные так же подтверждают диагностическую значимость определения в крови белковых фракций: у пациентов с ВЗК относительное содержание фракций глобулинов  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 и  $\gamma$  оказалось достоверно выше, чем в группе сравнения и СРБ ( $p < 0,05$ ). 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.

У всех пациентов было проведено копрологическое исследование. При исследовании кала нами выявлена различная частота копрологических синдромов. 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 Греггерсена. На момент исследования бензидиновая проба оказалась положительной у 10 детей с БК (24,4%) и 12 детей с ЯК (32,4%), что реже, чем визуально определявшаяся кровь, можно сделать вывод о низкой диагностической ценности этого теста при ВЗК.

Наиболее чувствительным тестом, отражающим воспаление слизистой оболочки ЖКТ в настоящее время считается фекальный кальпротектин [15]. У большинства обследованных детей уровень кальпротектина в кале был повышен, его среднее содержание у детей с ЯК составило  $317,3 \pm 89,6$  мг/г, у детей с БК  $265 \pm 37,6$  мг/г.

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 сахаромикетам (ASCA). В группе обследованных нами детей положительный результат теста на антитела к сахаромикете отмечался почти у половины детей с обострением БК. Тест на pANCA показал меньшую

диагностическую ценность как для первичной диагностики ВЗК, так и для дифференциальной диагностики отдельных форм.

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 счет 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 характеризовался наличием инфильтрата, 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 распространенного 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 протяженностью и сегментарностью воспалительного процесса. У большей части обследованных слизистая оболочка имела вид «стеганого 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 лимфоплазмноклеточная, с примесью нейтрофилов инфильтрация всех слоев (19,5%), либо только в слизистой оболочке и подслизистом слое (80,5%) стенки кишки. В качестве патогномичного признака БК нами расценивалось появление эпителиоидноклеточных гранулем, 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 свертывающей системы крови, кровопотери и связанной с ними постгеморрагическими состояниями. По нашим данным при однократном обследовании бензидиновый тест на скрытую кровь в стуле положителен у четверти детей с БК и трети с ЯК. У каждого десятого ребенка с ВЗК имеет место анемия легкой и или средней тяжести, а более чем в 30% случаев отмечается снижение уровня сывороточного железа и повышение уровня трансферрина, что указывает на латентный дефицит железа. При колоноскопии контактная кровоточивость и кровотечения из язв и эрозий было отмечено у 29,4% детей с ЯК и 19,5% детей с БК.

Нами были определены основные маркеры, характеризующие состояние свертывающей системы крови. В частности, о состоянии сосудистого звена мы судили по суммарной концентрации нитратов и нитритов в крови. Согласно полученным нами данным, наиболее высоким уровень  $\text{NO}_x$  оказался в группе детей с БК, различие с группой сравнения достоверно ( $p < 0,05$ ). У детей с ЯК средний уровень  $\text{NO}_x$  в крови составил  $21,4 \pm 17,4$  (95% ДИ 15,7 – 27,1) мкмоль/л. Выявленное повышение суммарной концентрации  $\text{NO}$  у пациентов с ВЗК свидетельствует о развитии воспалительной реакции сосудистой стенки.

Тромбоцитарное звено свертывающей системы крови оценивалось по показателям - степени агрегации тромбоцитов, размера агрегатов. При этом наблюдались разнонаправленные изменения обоих показателей, характеризующих 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. Приведенные данные, на наш взгляд свидетельствуют о нарушении тромбоцитарного звена при обеих формах ВЗК, однако, механизмы нарушений имеют особенности.

О состоянии коагуляционного звена свертывающей системы крови мы судили по АЧТВ, ТВ, уровне фибриногена, vWF и D-димера в крови. Фактор Виллебранда – это гликопротеин плазмы крови, обеспечивающий прикрепление тромбоцитов к стенке повреждённых сосудов, то есть он обеспечивает связь между сосудистым и тромбоцитарным звеньями гемостаза. Согласно полученным результатам в группе сравнения уровень vWF при ЯК и БК повышался, что можно рассматривать как компенсаторный механизм, направленный обеспечение гиперкоагуляции в условиях снижения активности тромбоцитарного звена, на улучшение функционального состояния сосудов кишечной стенки и тромбообразования в условиях кишечного кровотечения.

По нашим данным достоверно значимых отклонений МНО у пациентов с ВЗК нет. В настоящее время в клинической практике МНО используется только для контроля эффекта антикоагулянтов, низкая диагностическая значимость этого показателя для выявления нарушений свёртывания крови у детей с ВЗК нами подтверждена в исследовании [79].

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

Таким образом, можно констатировать при ВЗК с одной стороны, снижение степени и качества агрегации тромбоцитов, нарушения на конечном этапе формирования фибринового сгустка, а с другой стороны, гиперкоагуляция, повышенный фибринолиз, по-видимому, неполноценных фибриновых сгустков, что отражает повышение уровня D-димера. Конечным

результатом этого процесса является повышенная кровоточивость слизистой и желудочно-кишечные кровотечения.

В ходе госпитализации, которая продолжалась от 17 до 28 дней, дети получали противовоспалительную и адьювантную терапию в соответствии с принятыми в РФ стандартами. 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, иммунодепрессанты (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 качестве вспомогательной терапии по показаниям использовались спазмолитики и обезболивающие (тримебутин, гиосцина бутилбромид, дротаверин), мукоцитопротекторы с антидиарейным эффектом (смектиты), гемостатические средства местного (аминокапроновая кислота) или системного (этамзилат) действия, витаминотерапия. В зависимости от выявленных нарушений гемостаза проводилась дифференцированная коррекция лекарственными средствами, влияющими на определенные звенья.

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.

В качестве основных показателей воспалительной реакции нами рассматривались лейкоцитоз, увеличение СОЭ, уровень СРБ, удельный вес фракции  $\gamma$ -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  $\gamma$ -глобулинов, различия при поступлении и выписке по обеим нозологическим формам оказались достоверными ( $p < 0,05$ ).

Индекс активности PUSAI снизился на 33,4 балла, PCDAI на 36,3 балла, что говорит о хорошем результате лечения. При поступлении уровень индекса PUSAI колебался от 38 (умеренная активность) до 76 (высокая активность) баллов. При выписке во всех случаях педиатрический индекс PUSAI 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 свертывающей системы крови, оценка системы в динамике лечения.

При поступлении, в период максимальной активности воспалительного процесса в кишечной стенке суммарная концентрация  $\text{NO}_x$  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  $\text{NO}_x$  при обеих нозологических формах, причем степень снижения этого показателя имела прямую корреляцию средней степени ( $r=0,54$ ) с уровнем СРБ в крови.

Изучение состояния тромбоцитарного звена свертывающей 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. Очевидно, сохраняющиеся нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза 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 была выявлена гиперкоагуляция, которая расценивается нами как ответ на дисфункцию эндотелия и проявлялась повышением уровня фактора Виллебранда, фибриногена, а также Д-димера, что вместе с тем указывает и на усиление процессов фибринолиза. После купирования обострения указанные изменения, согласно полученным нами данным, купировались. Можно лишь отметить сохранение D-повышенного уровня D-димера в начальном периоде ремиссии.

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 свертывания крови. Снижение степени и качества агрегации тромбоцитов, повышенный фибринолиз, по-видимому, являются важным патогенетическим компонентом желудочно-кишечных кровотечений. С другой стороны, гиперкоагуляция на конечном этапе гемостаза, может создавать условия для формирования ВТЭ.

Эти положения подтверждаются выявленными нами прямыми корреляциями средней силы между показателями системного, по уровню СРБ, а так же местного, по уровню фекального кальпротектина, воспаления с одной стороны и компонентами коагуляционного звена гемостаза. Период обострения ВЗК, по нашим данным, сопровождается дезинтеграцией системы свертывания крови – с одной стороны снижением функционального состояния тромбоцитарного звена и способности к начальному этапу формирования тромба, а с другой стороны гиперкоагуляцией в конечном

этапе свертывающей системы крови – укорочение времени формирования фибринового сгустка по показателю ТВ и повышению уровня vWF, при этом нами констатировано усиление фибринолиза по содержанию в крови D-

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. Снижение степени и качества агрегации тромбоцитов, повышенный фибринолиз, по-видимому, является важным патогенетическим компонентом желудочно-кишечных кровотечений. В раннем периоде после купирования симптомов обострения ВЗК, некоторые нарушения свертывающей системы крови сохраняются, что создает предпосылки для рецидивов кровотечения.

В частности, при обеих нозологических формах ВЗК, после купирования обострения, сохраняется снижение степени и качества агрегации тромбоцитов, а при БК сохраняется повышение D-димера, что отражает активизацию процессов фибринолиза, по-видимому, связанную с глубоким, нередко, трансмуральным поражением кишечной стенки. Очевидно, нарушения тромбообразования и в остром периоде, и после купирования обострения, требуют соответствующей коррекции, назначения препаратов, нормализующих функцию тромбоцитов, в частности, такого как дицинон, а так же обладающих комбинированным действием на тромбоцитарное и сосудистое звено свертывающей системы крови. Кроме этого, у пациентов с БК на фоне повышения процессов фибринолиза после купирования обострения, можно обсуждать назначение антифибринолитических средств в случае повышения уровня D-димера в крови.

## ВЫВОДЫ

1. Манифестация ЯК 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 ЯК 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.

2. У детей с обострением БК суммарная концентрация нитратов и нитритов повышается до 22,7+9,7 мкмоль/л, с обострением ЯК до 21,4+17,4 мкмоль/л, различие с группой контроля достоверно ( $p < 0,05$ ) что свидетельствует о развитии воспалительной реакции сосудистой стенки, установлена прямая корреляционная связь выше средней степени между уровнями  $\text{NO}_x$  в крови и кальпротектина в кале ( $R_{xy} = 0,524$ )

3. У пациентов с ЯК наблюдается снижение степени агрегации тромбоцитов (34,7+20,8%, в группе сравнения 46,5+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+4,8 отн. ед., в группе сравнения 12,2+2,2 отн. ед.;  $p < 0,05$ ), это указывает на изменение функциональных свойств тромбоцитов.

4. В период обострения ВЗК у детей выявлены нарушения в конечном этапе гемостаза – укорочение времени формирования фибринового сгустка по показателю ТВ (5,6±1,3 сек при ЯК и 6,0±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 ЯК и  $474,6 \pm 68,3$  нг/мл при БК, в группе сравнения  $213,5 \pm 35,0$  нг/мл, что отражает тромбинемия 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, кальпротектина) 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  $\text{NO}_x$  в крови, ТВ и концентрации D-димера, отклонения тромбоцитарного звена в виде степени агрегации при ЯК и размера агрегатов при БК после купирования симптомов обострения ВЗК сохраняются.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом высокой частоты нарушений системы гемостаза у детей с ВЗК, в план первичной диагностики этой патологии, а так же при наличии геморрагического синдрома, анемии или латентного железодефицитного состояния в динамике наблюдения целесообразно включать определение показателей свертывающей системы крови (ТВ, vWF, D-димер, NO<sub>x</sub>, степень агрегации тромбоцитов, средний размер агрегатов) с последующей коррекцией выявленных нарушений.

2. 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.

3. Суммарная концентрация нитратов и нитритов в крови может служить обоснованием для использования показателя NO<sub>x</sub> как дополнительного, вероятно, раннего маркера обострения ВЗК.

4. С учетом 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 ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
БК	- болезнь Крона
ВЗК	- воспалительное заболевание кишечника
ВТЭ	- венозная тромбоэмболия
ГКС	- глюкокортикостероид
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИЛ	- интерлейкин
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 <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
NO <sub>x</sub>	- 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 Виллебранда

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Аксенов В.А. Применение пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника, болезнях печени и инфекционных заболеваниях / В.А. Аксенов, Е.Л. Никонов // Доказательная гастроэнтерология. - 2017. - Т. 6. - № 2. - С. 35-45.
2. Алиева Э.И. Хирургические маски болезни Крона у детей // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – № 2. – С. 78–85.
3. Анушенко А.О. Роль гепсидина в развитии анемии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / А.О. Анушенко, О.Б. Гордеева, А.С. Потапов, В.В. Ботвиньева, Е.Г. Цимбалова // Российский педиатрический журнал. - 2015. - Т.18. № 3. - С. 14-20.
4. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, современные методы диагностики и подходы к лечебной коррекции.// Медицинский совет – 2016 - 14 с. 88-95.
5. Ахриева Х.М. Особенности гранулематозного воспаления при болезни Крона / Х.М. Ахриева, О.В. Зайратьянц, А.С. Тертычный // Журнал анатомии и гистопатологии - 2017. Т. 6, № 2 – с. 101 -107.
6. Ахриева Х.М. Классификация и морфологическая диагностика язвенного колита и болезни Крона / Х.М. Ахриева, А.С. Тертычный, И.В. Маев, О.В. Зайратьянц // Клиническая и экспериментальная морфология. - 2017. - Т. 23. - № 3. - С. 4-15.
7. Ашкинази В.И. Диагностическое значение факторов лейкоцитмодулирующей активности сыворотки крови у детей с

воспалительными заболеваниями кишечника / В.И. Ашкинази, М.Ю. Лебедев, Е.И. Крестова, Э.Н. Федулова, Н.Ю. Широкова, О.А. Тутина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. - №6, т.95. – с.44-49.

8. Ашкинази В.И. Растворимые молекулы адгезии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / В.И. Ашкинази, М.Ю. Лебедев, Е.И. Руднева и др.// Цитокины и воспаление.- 2015. - Т.14, № 3. - С. 24-29.

9. Белоусова Е.А. Отдаленные результаты лечения болезни Крона инфликсимабом. / Е.А. Белоусова, Н.А. Морозова, О.М. Цодикова и др.// Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2015; 5(117): 76.

10. Беренс Р. Болезнь Крона и язвенный колит у детей и подростков. Практическое руководство. / Р. Беренс, Ш. Бударус, К. Келлер и др. // Dr. Falk Pharma GmbH. — 2005. — С. 46.

11. Бокарев И.Н. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова, Т.В. Козлова // МИА. - 2009. – С. 512.

12. Бубнова С.С. Лабораторные и инструментальные методы диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта. Учебное пособие для студентов / С.С. Бубнова, Л.Б. Рыбкина, Е.В. Усачева // Омск – 2014 – с.57

13. Валеева А.Р. Показатели цитокинов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями кишечника / Валеева А.Р., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Валеева И.Х., Скороходкина О.В. // Аутоиммунные заболевания. – 2015. – т.17. спец. выпуск – с. 84.

14. Васильева Е.А. Секреция IL-1 $\beta$  И факторов роста фибробластами детей с ВЗК / Васильева Е.А., Толкачева Н.И., Тутина О.А., Рожденкин Е.А // Аутоиммунные заболевания. – 2015. – т.17. спец. выпуск – с. 84-85.
15. Венедиктова М.М. Определение фекального кальпротектина для диагностики воспалительных заболеваний кишечника у детей / Венедиктова М.М., Цимбалова Е.Г., Потапов А.С., Маянский Н.А. // Вопросы диагностики в педиатрии. 2011. Т. 3. № 6. С. 23-26.
16. Водилова О.В., Мазанкова Л.Н., Халиф И.Л. Клинические варианты болезни Крона в детском возрасте // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. - №4. - с.18-22.
17. Волкова С.А. Основы клинической гематологии. Учебное пособие / С.А. Волкова, Н.Н. Боровков // Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. — 400 с.
18. Волосников Д.К. Воспалительные заболевания кишечника у детей Челябинской области / Волосников Д.К., Сабирова А.В., Калатина Ю.Е., Сорокин Д.В. // Педиатрический вестник Южного Урала. - 2016. -№ 2. - С. 24-27.
19. Волынец Г.В. Воспалительные заболевания кишечника и хронические активные герпесвирусные инфекции у детей // Г.В.Волынец, Д.Л. Беляев, Ф.П. Филатов, Т.А. Скворцова, А.С. Потапов, Н.Н. Евлюхина, М.М. Венедиктова, М.А. Варичкина // Детские инфекции. – 2015. - №2. – с. 16-22.
20. Воробьев П.А. Актуальный гемостаз / П.А. Воробьев. – М., Ньюамед, 2004. – 139 с.

21. Воробьев Г.И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. / Г.И. Воробьев, И.Л. Халиф - М.: Миклош, 2008. – 422 с.
22. Воспалительная болезнь кишечника: глобальные перспективы. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической Организации / С.N. Bernstein, M. Fried, J.H. Krabshuis et al. - 2009. – 38 с.
23. 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.
24. Габруская Т.В. Поражение костной ткани у детей с воспалительными заболеваниями кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 2 (126). С. 70-78
25. Габруская Т.В. Оценка состояния костной минерализации и костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / Т.В. Габруская, М.О. Ревнова, Д.А. Кузьмина, М.М. Костик // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. - № 7 (143). – с. 71-81.
26. Гасанова Е.В. Болезнь Крона: место лабораторных методов исследования. / Е.В. Гасанова, О.Н. Барна, В.С. Пехенько // Ліки України. Medicine of Ukraine. – 2016 - №9 (205) – с. 24-28.
27. Главнов П.В. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние, проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы) / П.В. Главнов, Н.Н. Лебедева, В.А. Кащенко, С.А. Варзин // Вест. СПбГУ – 2015 - Т.11(4) – с. 48–72.

28. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П.П. Голиков. – Москва : Медпрактика-М, 2004. – 180 с.
29. Головенко О.В., Головенко А.О. Современные принципы лечения ВЗК глюкокортикоидами: пособие для врачей. // М., 2015. – 44 с.
30. 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.
31. Гордеева О.Б. Оценка состояния периферического кроветворения при хронических заболеваниях кишечника у детей / Гордеева О.Б., Ботвиньева В.В., Королькова Е.Л., Джагаркава И.З., Солошенко М.А. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. - №5, т.120. – с. 45-47.
32. Данилова Н.А. Изменения состава микробиоты кишечника у пациентов с язвенным колитом / Н.А. Данилова, С.Р. Абдулхаков, Т.В. Григорьева и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2017. № 6 (142). С. 54-60.
33. Денисова М.Ф. Клинические особенности и эффективность патогенетической терапии болезни Крона у детей / М.Ф. Денисова, Н.В. Чернега, Н.Н. Музыка и др. // Сучасна Гастроентерологія – 2013. - №1 (69). – с. 66-71.
34. Заболотских, И.Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза : руководство для врачей / И.Б. Заболотских, С.В. Синьков, С. А. Шапошников. – Москва : Практ. медицина, 2008. – 335 с.

35. Загорский С.Э. Хронические воспалительные заболевания кишечника у детей и подростков (современный подход к диагностике, лечению и реабилитации). Учебно-методическое пособие / С.Э. Загорский, Л.М. Беляева - Минск - 2007
36. Залетова Н.К. Генетические факторы, влияющие на эффективность терапии глюкокортикоидами при хронических воспалительных заболеваниях кишечника у детей / Н.К. Залетова, Л.П. Востокова, А.Б. Чухловин и др. // Педиатр. - 2015. - Т. 6. № 3. - С. 91-97.
37. Зилбернагель С, Ланг Ф. Клиническая патофизиология. Атлас. М. Практическая медицина. 2015. – 437 с.
38. Ивашкин В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шелыгин, Д.И. Абдулганиева и др. // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатологии и колопроктологии. – 2015. - №1. – с. 48-65.
39. Ильяшенко М.Г. Клинико-диагностическое значение антимикробных пептидов у больных язвенным колитом: автореф. дис. канд. мед. наук. -Ростов-на-Дону, 2014. -22 с.
40. Ипатова М.Г. Особенности пристеночной микрофлоры у детей с воспалительными заболеваниями кишечника и ее клиническое значение / М.Г. Ипатова, П.В. Шумилов, Л.И. Кафарская, А.Н. Шкопоров, Ю.Г. Мухина, А.С. Потапов / Вопросы детской диетологии. - 2010. - Т.8., № 5. - С. 5-9.
41. Кайзер А.М. Колоректальная хирургия / Пер. с англ. под ред. Ю.А. Шелыгина. – М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ. – 2011. – 751 с.

42. Каншина О.А., Каншин Н.Н. Неспецифический язвенный колит у детей (и взрослых). – М.: Биоинформсервис. – 2002. – 208 с.
43. Клинические рекомендации Язвенный колит у детей. Утверждены союзом Педиатров России. – 2016. – 53 с.
44. Кляритская И.Л., Стилиди Е.И., Максимова Е.В. Морбидное ожирение и ассоциированная патология: алгоритм ведения больных // Крымский терапевтический журнал. -2015. -№ 1. -С. 43-48.
45. Кляритская И.Л. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника / И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова и др. // Крымский терапевтический журнал. -2017. -№ 1. -С. 47-51.
46. Князев О.В. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. / О.В. Князев, Т.В. Шкурко, Н.А. Фадеева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2017. - № 3 (139). - С. 4-12.
47. Корниенко Е.А. Значение кишечной микробиоты и пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника / Е.А. Корниенко // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга - 2015. — № 1-2. — С. 6–9.
48. Корниенко Е.А. Иммунодефицитные состояния при воспалительных заболеваниях кишечника у детей / Е.А. Корниенко, А.Н. Крупина, Н.М. Калинина, Н.В. Бычкова // Гастроэнтерология Санкт Петербурга. – 2015. - № 1-2. – с. М15.
49. Корниенко Е.А. Клинические особенности воспалительных заболеваний кишечника у детей с учетом иммунологического статуса

пациента / Е.А. Корниенко, А.Н. Крупина, Л.В. Чиненова // Аутоиммунные заболевания. – 2015. – т.17. спец. выпуск – с. 89-90.

50. Корниенко Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у детей (проект) / Корниенко Е.А., Потапов А.С., Бельмер С.В., Федулова Э.Н., Щербакова О.В. // Вопросы детской диетологии. 2017. Т. 15. № 5. С. 50-77.

51. Корниенко Е.А. Топические стероиды в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей / Е.А. Корниенко, Е.А. Ломакина, Н.К. Залетова, С.А. Фадина // Современ. педиатрия – 2012 - № 8(48).- С. 111.

52. Корниенко ЕА. Воспалительные заболевания кишечника у детей. М.: Прима Принт, 2014, 208 с.

53. Круглов С.В., Амелин В.Г., Ларионов Н.П. Редуктор нитратов // Официальный бюллетень. Изобретения. Полезные приспособления.-№36 2000г. – Патент № 161303 от 27.12.2000

54. Лазебник Л.Б. Иммуногенетическая предрасположенность к хроническим неспецифическим воспалительным заболеваниям кишечника / Л.Б. Лазебник, О.В. Князев, М.В. Яковлева и др. // Экспериментальная и клинич. гастроэнтерология - 2012 - № 3. - с. 20-34.

55. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич – К.: МОРИОН – 2002. – 19 с.

56. Левин Г.Я. Роль нарушений реологических свойств эритроцитов в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника у детей Г.Я. Левин,

А.Н. Поповичева, Л.Н. Соснина, О.В. Федорова, Ю.А. Шереметьев / Тромбоз, гемостаз и реология. - 2017. - Т.72., № 4. - С. 45-52.

57. Левина А.А. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа. / А.А. Левина, Т.В. Казюкова, Н.В. Цветаева и др. // Педиатрия. – 2008 – Т.87 (1) – с. 67–74.

58. Лысенков В.А. МРТ-энтерография у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / В.А. Лысенков, А.В. Поздняков, Т.А. Александров, Д.А. Малекон, О.Ф. Позднякова, Е.А. Корниенко, Н.Б. Уланова // Лучевая диагностика и терапия. 2017. № 3 (8). С. 120-121.

59. Мазанкова Л.Н. Болезнь Крона у детей: принципы диагностики и лечения / Л.Н. Мазанкова, И.Л. Халиф, О.В. Водилова // М. МЕДпрессинформ. – 2008 – 96 с.

60. Маржохова М.Ю. Некоторые патогенетические аспекты состояния иммунитета, свободнорадикальных процессов и синдрома интоксикации у больных острыми кишечными инфекциями. Дис. канд. мед. наук. 2004. С 43.

61. Маркова Д.О. Цитомегаловирусная инфекция у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / Д.О. Маркова, М.О. Ревнова, Р.А. Насыров // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7. № 6. – С. 66-70.

62. Молостова В.В., Денисова И.А., Юргель В.В. Копрологическое исследование в норме и патологии: учебно-методическое пособие / Под ред. З.Ш. Голевцовой. – Омск: Изд-во ОмГМА, 2008. – 56 с.

63. Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. и др. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / А.П. Момот. — Барнаул: Изд. Алт. Ун-та, 2011. — 138 с.
64. Насыхова Ю.А. Молекулярногенетические аспекты развития воспалительных заболеваний кишечника: болезни Крона и язвенного колита: Автореф. дис... канд. мед. наук / Ю.А. Насыхова. — СПб, 2012. — 18 с.
65. Никонов Е.Л. Трансплантация фекальной микробиоты или пробиотики? / Е.Л. Никонов, В.А. Аксенов // Доказательная гастроэнтерология. - 2017. - Т. 6. № 3. - С.19-25.
66. Омеляненко М.Г. Способ оценки функционального состояния эндотелия у больных артериальной гипертонией и ее церебральными осложнениями Патент на изобретение №: 2380705 Дата публикации: Январь 27, 2010 / М.Г. Омеляненко, М.В. Казак, Т.С. Романенко // Эл. доступ. <http://www.findpatent.ru/patent/238/2380705.html>
67. Остроумова О.Д. Коррекция дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии: фокус на бета-блокаторы. / О.Д. Остроумова, Р.Э. Дубинская, О.В. Жукова. // Consilium medicum. – 2006., т. 8
68. Пантелеев М.А., Васильев С.А., Синауридзе Е.И. и соавт. Практическая коагулология / Под ред. А.И. Воробьева. — М.: Практическая медицина, 2011. — 192 с.
69. Плетнева Н.Г. Диагностические возможности копрограммы. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – т. 8 (6) – с. 26–30.

70. Поддубный И.В. Лечение осложненной болезни Крона у подростков: обзор литературы и собственных наблюдений / И.В. Поддубный, О.В. Щербакова, М.Ю. Козлов и др. // Доктор.Ру. – 2017. – № 12 (141). – С. 56-61.
71. Регистр лекарственных средств России. [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_1690.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1690.htm). Просмотрено 26.05.2018
72. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л., Белоусова Е.А. Колопроктология: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – 368 с.
73. Румянцев В.Г. Стратегия медикаментозной терапии болезни Крона / Лечащий врач. - 2005. - №6. – Просмотрено 25.06.2016. Эл.доступ. <https://www.lvrach.ru/2005/06/4532669>.
74. Румянцева Г.Н. Болезнь Крона у детей / Г.Н. Румянцева, Т.Н. Минько, А.Г. Еремеев, И.А. Соколова // Верхневолжский медиц. журнал. – 2016. – Т. 15. Вып. 1. – с. 24-30.
75. Рязанова О.В. Оксид азота и гемостаз при воспалительных заболеваниях кишечника у детей: Автореф. дисс. канд. мед. наук. 14.00.09 – Педиатрия – М., 25 с.
76. Семин С.Г. Перспективы изучения биологической роли витамина D / С.Г. Семин, Л.В. Волкова, А.Б. Моисеев и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2012. - Т. 91, № 2. - С. 122–131.
77. Столярова Т.А. Воспалительные заболевания кишечника: современное состояние проблемы / Т.А. Столярова, Ю.В. Горгун // Здоровоохранение (Минск). - 2017. - № 5. - С. 65-74.

78. Тертычный А.С. Современные подходы к морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника на материале эндоскопических биопсий / Тертычный А.С., Андреев А.И., Гебоэс К. // Архив патологии. - 2011. - Т.73. - № 1. - С. 40-47.

79. Титаева Е.В. Возможные источники ошибок при определении МНО и пути их решения / Е.В. Титаева, А.Б. Добровольский // Атеротромбоз. – 2015. - №2. – с 107-114.

80. Титов В.Н. Оксид азота в реакции эндотелийзависимой вазодилатации. Основы единения эндотелия и гладкомышечных клеток в паракринной регуляции метаболизма // Клинич. лаб. диагностика. – 2007. – № 2. – С. 23–24, 33–39.

81. Ткачев А.В. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем. / А.В. Ткачев, Л.С. Мкртчян, К.Е. Никитина, Е.И. Волынская // Практическая медицина. – 2012 - №3. – с.17-22.

82. Топтыгина А.П. Цитокиновый профиль у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Бобылева Г.В., Мирошкина Л.В., Петричук С.В. // Биохимия. - 2014. - Т.79. № 12. - С. 1673-1679.

83. Топчий Т.Б. Синдром избыточного бактериального роста в клинической практике / Т.Б. Топчий, О.Н. Минушкин, Ю.С. Скибина, А.Е. Евсиков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2017. № 3 (139). С. 71-78.

84. Тютюк С.Ю. Стоматологический статус взрослых людей, страдающих болезнью Крона и хроническим неспецифическим язвенным

колитом. Автореф. дисс. канд. мед. наук 14.01.14 Стоматология. – Санкт-Петербург. – 2016. – 24 с.

85. Федулова Э.Н. Некоторые морфологические критерии прогнозирования степени тяжести течения болезни Крона у детей / Э.Н. Федулова, Е.А. Жукова, О.А. Тутина и др. // Вопр. соврем. Педиатрии - 2013 – Т.12(5) - с. 108–111.

86. Халиф И.Л., Белоусова Е.А. Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника в схемах. – М., Форте принт. - 2014.- 40 с.

87. Хацко В.В. Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения болезни Крона (научный обзор) / В.В. Хацко, А.М. Дудин, С.В. Межаков. и др. // Украинский журнал хирургии – 2012 - №4 (19). Эл. Доступ <http://www.mif-ua.com/archive/article/34409> Просмотрено 13.05.2018.

88. Хронические воспалительные заболевания кишечника. Эл. доступ <http://www.smed.ru> Просмотрено 11.04.2018.

89. Шапкина О.А. Научно-практические аспекты эпидемиологических исследований воспалительных заболеваний кишечника у детей Приволжского федерального округа / Шапкина О.А., Федулова Э.Н., Лаврова А.Е., Шабунина Е.И. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. Т. 95. № 6. С. 50-55.

90. Шельгин Ю.А., ред. Клинические рекомендации. Колопроктология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 528 с.

91. Шумейко Н.К. Клинико-эндоскопическая характеристика течения воспалительных заболеваний кишечника у детей / Н.К. Шумейко,

Н.Б. Серебровская, И.С. Стрижова, С.Р. Емелина, Т.Г. Завикторина // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2016. - № 1-2. - С. М39-М39а.

92. Шумилов П.В. Нерешенные вопросы патогенеза воспалительных заболеваний кишечника у детей. Роль пристеночной микрофлоры кишечника / П.В. Шумилов // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, № 5. – С. 54–58.

93. Щербакова О.В. Практические рекомендации по хирургическому лечению осложненной болезни Крона у детей. // Эксперим. и клин. гастроэнтерология – 2015 - № 1(113) – с. 78–83.

94. Щербакова О.В. Болезнь Крона у детей: эпидемиология, классификация, диагностика, показания к операции / Щербакова О.В., Разумовский А.Ю., Шумилов П.В. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2017. - Т. 96. № 6. С. 157-165.

95. Щукина О.Б. Влияние фенотипа болезни Крона и других прогностических факторов на течение заболевания / О.Б. Щукина, Д.Ш. Горбачева, В.В. Григорян, С.В. Васильев // - Колопроктология. – 2014 - №3 – с. 102

96. Яблокова Е.А. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей / Е.А. Яблокова, А.В. Горелов, Г.В. Шевцова и др. // Вопросы практической педиатрии. – 2015. - №3, т.10. – с. 65.74.

97. Яблокова Е.А. Течение внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника у детей / Е.А. Яблокова, А.В. Горелов, И.В. Сичинава и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. - № 8 (132). – с. 62-66.

98. Яблокова Е.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей / Е.А. Яблокова, А.В. Горелов, М.А. Ратникова и др. // Педиатрия. – 2006. - №5. – с.99-102.
99. 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. 374–388.
100. Actis G.C. The Changing Face of Inflammatory Bowel Disease: Etiology, Physiopathology, Epidemiology. Ann Colorectal Res 2016; 4 (1): e32942.
101. Adam S.S., Key N. S., Greenberg C.S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects // Blood. — 2009. — Vol. 113, no. 13. — P. 2878—2887. — DOI:10.1182/blood-2008-06-165845
102. Aloï M. Disease course and efficacy of medical therapy in stricturing paediatric Crohn’s disease. / Aloï M., Viola F., D’Arcangelo G. et al. // Digestive and Liver Disease. 2013; 45(6): 464–8.
103. Ananthakrishnan A.N. Association between reduced plasma 25-hydroxyvitamin D and increased risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases / A.N. Ananthakrishnan, S.C. Cheng, T. Cai et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2014. — Vol. 12, № 5. — P. 821–827.
104. Aomatsu T. Fecal calprotectin is a useful marker for disease activity in pediatric patients with inflammatory bowel disease. / Aomatsu T, Yoden A, Matsumoto K, et al. // Dig Dis Sci. - 2011 - Aug;56(8) – p.2372-7.

105. Baillie C.T. Surgical strategies in paediatric inflammatory bowel disease. / C.T.Baillie, A.S.Smith // World J. Gastroenterol. 2015; 21(20): 6101–16.
106. Baumgart DC, Carding SR. Gastroenterology 1. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. Lancet - 2007. – vol. 369 – p. 1627- 40.
107. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(1):423-39.
108. Bernstein C, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, et al. WHO global guidelines on Inflammatory Bowel Disease -Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010. Inflamm Bowel Dis. 2010 Jan;16(1):112-24 DOI: 10.1002/ibd.21048.
109. Billioud V., Ford A.C. Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis / Billioud V., Ford A.C. // J. Crohn's Colitis. – 2013. – № 7. – P. 853–867.
110. Bischoff S.C., Mailer R., Pabst O. et al. Role of serotonin in intestinal inflammation: knockout of serotonin reuptake transporter exacerbates 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acidcolitis in mice. //Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2009. – vol. 296 – p. 685-895.
111. Bishop J. Managing inflammatory bowel disease in adolescent patients. / Bishop J., Lemberg D. A., Day A. S. // Adolesc. Health Med. Ther. 2014; 5: 1–13.

112. Blonski W, Stadnicki A, Lichtenstein G, Burke A. Infliximab use in ulcerative colitis. In: *Ulcerative Colitis. The complete guide to medical management*. Editors: GR Lichtenstein and EJ Scherl. Slack Inc. 2011.
113. Bollegala N., Nguyen G. C. Transitioning the adolescent with IBD from pediatric to adult care: a review of the literature. *Gastroenterol. Research Pract.* 2015; 2015: 853530.
114. Bogunovic M., Dave S.H., Tilstra J.S. et al. Enteroendocrine cells express functional Toll-like receptors. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* - 2007 – vol. 292 - p.1770-1783.
115. Borensztajn K, Peppelenbosch MP, Spek CA. (2009). Coagulation and factor Xa signaling: the link between coagulation and inflammatory bowel disease? *Trends Pharmacol Sci*, 30, 8-16.
116. Burisch J., Jess T., Martinato M., et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J. Crohn's Colitis*. 2013; 7(4): 322-37.
117. Burisch J., Pedersen N., Cukovic-Cavka S. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Dan. Med. J.* 2014; 61(1): 588-97.
118. Burisch J., Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2015; 50(50): 942-51.
119. Carnevale Retal. Gut-derived dendotoxin stimulates factor VIII secretion from endothelial cells. Implications for hypercoagulability in cirrhosis // *Journal of Hepatology* // 2017 - vol. 67 - p. 950–956

120. Chen H.L. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. / Chen H. L., Li L. R. // *Dig. Dis. Sci.* – 2012 - 57 (12) – p. 3065-75.
121. Colman R.W. Are hemostasis and thrombosis two sides of the same coin? *JEM.* – 2006 – vol.203 - p 493- 495.
122. Cuzzoni E. Association between BclII polymorphism in the NR3C1 gene and in vitro individual variations in lymphocyte responses to methylprednisolone. / Cuzzoni E., De Iudicibus S., Bartoli F. et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 73 (4): 651-655.
123. Damms A, Bischoff SC. Validation and clinical significance of a new calprotectin rapid test for the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Int J Colorectal Dis.* 2008 Oct;23(10):985-92.
124. Danese, S. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases / S. Danese, C. Fiocchi // *World Journal of Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 12, № 30. – P. 4807-4812.
125. Danese S., Papa A., Saibeni S. et al. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: the clot thickens. *Am J Gastroenterol,* - 2007 - V.102 - p. 174- 86.
126. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* – 2004 - 60: 505–512. doi: 10.1016/s0016-5107(04)01878-4

127. De Iudicibus S., Stocco G., Martelossi S. et al. Genetic predictors of glucocorticoid response in pediatric patients with inflammatory bowel diseases. *J. Clin. Gastroenterol.* 2011; 45 (1): e1-7.

128. De Zoeten E. F. Diagnosis and treatment of perianal Crohn disease: NASPGHAN clinical report and consensus statement. / De Zoeten E. F., Pasternak B. A., Mattei P. et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013; 57(3): 401–12.

129. Del Pinto R. Association between inflammatory bowel disease and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis / R. Del Pinto, D. Pietropaoli, A.K. Chandar et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2015. — Vol. 21, № 11. — P. 2708–2717.

130. Didnass A. for the European Crohn's Colitis Organisation — ECCO. The second European evidence based consensus on the diagnostic and management of Crohn's disease: current management / A. Didnass, G. Van Assche, J. Lindsay // *JCC.* — 2010. — Vol. 4. — P. 2862.

131. Diefenbach K.A., Breuer C.K. Pediatric inflammatory bowel disease // *World J Gastroenterol* 2006 May 28; 12(20): 3204-3212.

132. Dillman J.R. Pediatric Small Bowel Crohn Disease: Correlation of US and MR Enterography. / J.R.Dillman, E.A.Smith, R.J.Sanchez et al. // *RadioGraphics*, 2015, Vol. 35, pp. 835-848.

133. Dotson J.L., Bashaw H., Nwomeh B., Crandall W. V. Management of intraabdominal abscesses in children with Crohn's disease: a 12-year, retrospective single-center review. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21(5): 1109–14.

134. Edwards R.L., Levine J.B., Green R., et al. Activation of blood coagulation in Crohn's disease. Increased plasma fibrinopeptide A levels and

enhanced generation of monocyte tissue factor activity. *Gastroenterology*. 1987. - vol. 92 – p. 329 – 337.

135. Farraye F.A. Use of a novel vitamin D bioavailability test demonstrates that vitamin D absorption is decreased in patients with quiescent Crohn's disease / F.A. Farraye, H. Nimitphong, A. Stucchi et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2011. — Vol. 17, № 10. — P. 2116–2121.

136. Fecal calprotectin: a selection tool for small bowel capsule endoscopy in suspected IBD with prior negative bi-directional endoscopy / A. Koulaouzidis [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 46, № 5. – P. 561-566.

137. Fecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel // *NICE Diagnostics Guidance*. –2013. – № 1. – P. 1-58.

138. Fedorak R.N. The probiotic VSL#3 has antiinflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease / Fedorak R.N., Feagan B.G., Hotte N. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):928-935. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.10.031>

139. Fujiyama Y. Increased aggregation response of platelets in patients with inflammatory bowel disease//*J. Gastroenterol*. 2006. Vol.41. -N.1. -P.47-54

140. Goodhand J. Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: the importance of structured transition care. / Goodhand J., Hedin C. R., Croft N. M., Lindsay J. O. // *J. Crohns Colitis*. 2011; 5(6): 509–19.

141. Goodhand J. Inflammatory bowel disease in young people: the case for transitional clinics. / J.Goodhand, R.Dawson, M.Hefferon et al. // *Inflamm. Bowel Dis*. 2010; 16(6): 947–52.

142. Gower-Rousseau C. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. / Gower-Rousseau C., Dauchet L., Vernier-Massouille G. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 2080–2088.
143. Gubatan J. Low serum vitamin D during remission increases risk of clinical relapse in patients with ulcerative colitis / J. Gubatan, S. Mitsuhashi, T. Zenlea et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — Vol. 15, № 2. — P. 240–246.
144. Hatoum O.A., Gauthier K.M., Binion D.G., et al. Novel mechanism of vasodilation in inflammatory bowel disease//*Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 2005. -Vol.25. -№11.-P.2355-2361.
145. Harbord M. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management./ Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D. et al. // *J Crohns Colitis* – 2017 – 11 – p. 769–784.
146. He S.H. Key role of mast cells and their major secretory products in inflammatory bowel disease. // *World J Gastroenterol* – 2004 – vol.10 - p. 309-318.
147. Heidari M., Mehrbod M., Ejtehadi M. R., Mofrad M. R. Cooperation within von Willebrand factors enhances adsorption mechanism. // *Journal of the Royal Society.* — 2015. — Vol. 12, no. 109. — P. 20150334. — DOI:10.1098/rsif.2015.0334. — PMID 26179989.
148. Henderson P. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. / Henderson P., Hansen R., Cameron F. L. et al. // *Inflamm. Bowel. Dis.* 2012; 18: 999–1005.

149. Harbord M. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease./ Harbord M., Annese V., Vavricka S.R. // *Journal of Crohn's and Colitis* - 2016. -P. 239-254.
150. Heidari M., Mehrbod M., Ejtehad M. R., Mofrad M. R. Cooperation within von Willebrand factors enhances adsorption mechanism // *Journal of the Royal Society, Interface / the Royal Society*. — 2015. — Vol. 12, no. 109. — P. 20150334. — DOI:10.1098/rsif.2015.0334. — PMID 26179989.
151. Hoffman M., Monroe D.M. Coagulation: A modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am.* - 2007 - V. 21 – p. 1-11.
152. Hold G. L. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? / Hold G. L., Smith M., Grange C. et al. // *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (5): 1192-1210.
153. Hou J.K., Abraham B., El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature // *Am. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 106. P. 563–573.
154. Hudson M., Hutton R.A., Wakefield A.J. et al. Evidence for activation of coagulation in Crohn's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* - 1992. – 3 – p. 773–778.
155. Hyams J.S. Risk/benefit strategies must be employed in the management of pediatric Crohn's disease // *Dig. Dis.* – 2009. – V. 27. – P. 291–296.
156. Ichinose A. Physiopathology and regulation of factor XIII. // *Thromb Haemost.* - 2001. – vol. 86 - p.57 – 65.

157. Jantchou P. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: the E3N prospective study / Jantchou P., Morois S., Clavel-Chapelon F. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. P. 2195–2201.
158. John S., Luben R., Shrestha S.S., Welch A. et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: a UK prospective cohort study // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 22. P. 602–606.
159. Kaplan G.G. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease / G.G. Kaplan // *Gastroenterology*. — 2017. — Vol. 152, № 2. — P. 313–321.
160. Kappelman M.D. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States / M.D. Kappelman, S.L. RifasShiman, K. Kleinman et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5, № 12. — P. 1424–1429.
161. Kelsen J. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. / J.Kelsen, R.N. Baldassano // *Inflamm. Bowel Dis.* 2008; 14 (suppl. 2): S9–11.
162. Khalili H. No Association Between Consumption of Sweetened Beverages and Later Risk of Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. / Khalili H, Hakansson N, Chan SS et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 May 8. pii: S1542-3565(18)30465-8. doi: 10.1016/j.cgh.2018.04.059. [Epub ahead of print].
163. Kidd M., Gustafsson B.I., Drozdov I., Modlin I.M. IL1beta- and LPS-induced serotonin secretion is increased in EC cells derived from Crohn's disease. *Neurogastroenterol Motil.* - 2009. - 21 - p. 439–450.

164. Knot E.A., ten Cate J.W., Bruin T. et al. Antithrombin III metabolism in two colitis patients with acquired antithrombin III deficiency. *Gastroenterology*. – 1985. – 89 – p. 421- 425.
165. Koek G.H., Verleden G.M., Evenepoel P. Activity related increase of exhaled nitric oxide in Crohn's disease and ulcerative colitis: a manifestation of systemic involvement? // *Respir. Med.* -2002. Vol.96. -№7. -P.530-535
166. Kumar A. Inflammatory bowel disease: perioperative pharmacological considerations. / Kumar A., Auron M., Aneja A. et al. // *Mayo Clin. Proc.* 2011; 86(8): 748–57.
167. Larsen T.B., Nielsen JN, Fredholm L, et al.. Platelets and anticoagulant capacity in patients with inflammatory bowel disease. // *Pathophysiol Haemost Thromb/* - 2002 – 32 - 92-6.
168. Lees C.W. Genetics of inflammatory bowel disease: implications for disease pathogenesis and natural history. / C.W.Lees, J.Satsangi // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3 (5): 513-534.
169. Lewis J.D. Diet as a trigger or therapy for inflammatory bowel diseases / J.D. Lewis, M.T. Abreu // *Gastroenterology* - 2017 — Vol. 152, №2. - P. 398–414.
170. Li K.Y. Fecal microbiota in pouchitis and ulcerative colitis. / Li KY, Wei JP, Gao SY, et al. // *World Journal of Gastroenterology*. - 2016; 22(40):8929-8939 DOI: 10.3748/wjg.v22.i40.8929
171. Lichtenstein G.R. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: More than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. /

Lichtenstein G.R, Feagan B.G, Cohen R.D, et al. // Am J Gastroenterol. -2012; -107: 1409-1422.

172. Lippok S., Kolsek K., Löf A. et al. Von Willebrand factor is dimerized by protein disulfide isomerase. // Blood. — 2015. — DOI:10.1182/blood-2015-04-641902. — PMID 26670633.

173. Loftus E.V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences / E.V. Loftus // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126, № 6. — P. 1504–1517.

174. Lourenc R., Azevedo S., Lopes A. I. Surgery in Pediatric Crohn Disease: case series from a single tertiary referral center. GE Port. J. Gastroenterol. 2016; 23(4): 191–6.

175. Moake J. L. von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. // Seminars in hematology. — 2004. — Vol. 41, no. 1. — P. 4—14. — PMID 14727254

176. Marchal J., Hilsden R. Environment and epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Inflammatory bowel disease / Eds. Satsangi J., Sutherland L. Churchill Livingstone, 2003:17-28.

177. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III)//J Crohns Colitis. -2014. -№ 8: 31-44.

178. Laassa M. W. Diagnosis and classification of Crohn's disease / M.W.Laassa, D.Roggenbuckbc, K.Conradd // Autoimmunity Reviews – Vol. 13, Issues 4–5. - April–May 2014. – P. 467-471.

179. 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. 933–948.
180. Mesquita M.D. Epidemiology, genes and inflammatory bowel diseases in childhood // *Dig. Liver Dis.* — 2008. — Vol. 40 (1). — P. 3-11.
181. Michielan A. Host-microbiome interaction in Crohn's disease: a familiar or familial issue? / A. Michielan, R. D'Inca // *World J Gastrointest. Pathophysiol.* - 2015. — Vol. 6, № 4. — P. 159–168.
182. Miranda K.M. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. // *Nitric oxide: biology and chemistry.* 2001. Vol.5. P.62-71.
183. Mollard B.J., Smith E.A., Dillman J.R. Pediatric MR Enterography: Technique and Approach to Interpretation. *Radiology*, 2015, Vol. 274, No. 1, pp. 29-43.
184. Molodecky N.A. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. / Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. // *Gastroenterology.* 2012;142(1):46-54. e42; quiz e30
185. Murch S.H. Inflammatory bowel disease: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / Murch S.H., Baldassano R., Buller H. et al. // *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39 Suppl 2: S647-654.
186. Nemeth E. Hepcidin: the principal regulator of systemic iron metabolism. *Hematology (EHA Educ. Program).* 2006; 2:36–41.

187. 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. 405–411.
188. Orel R. Inflammatory bowel disease, intestinal microflora, prebiotics and probiotics. // *International Journal of Sanitary Engineering Research* – 2009 - 3 (1) – p. 36-48.
189. Rachmilevitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized trial. *Br Med J* 1989; 298: 82—86
190. Rachmilewitz, D. Effects of aminophenols (5-ASA and 4-ASA) on colonic interleukin-1 generation / D. Rachmilewitz, F. Karmeli, L.W. Schwartz // *Gut*. -1992. Vol. 33. - P. 929-932.
191. Rachmilewitz, D. Effects of aminophenols (5-ASA and 4-ASA) on colonic interleukin-1 generation / D. Rachmilewitz, F. Karmeli, L.W. Schwartz // *Gut*. -1994. Vol. 35. - P. 1009-1019.
192. Raman M. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer / M. Raman, A.N. Milestone, J.R. Walters et al. // *Therap. Adv. Gastroenterol.* - 2011. - Vol.4, №1. - P. 49–62.
193. 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. 4934–4947.
194. Rosen M. J. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Pediatr.* / Rosen M. J., Dhawan A., Saeed S. A. // *JAMA* 2015; 169(11): 1053–60.

195. Ruemelle FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Oct;8(10):1179-207. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.04.005
196. Saibeni S, Bottasso B, Spina L, et al.. Assessment of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) plasma levels in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* – 2004. – 99 - p.1966-70.
197. Saibeni S, Ciscato C, Vecchi M, et al. (2006). Antibodies to tissue – type plasminogen activator (t-PA) in patients with inflammatory bowel disease: high prevalence, interaction with functional domains of t-PA and possible implications in thrombosis. *J Thromb Haemost*, 4, 1510-6.
198. Schini-Kerth V.B. Vascular biosynthesis of nitric oxide: effect on hemostasis and fibrinolysis // *Transfus. Clin. Biol.* – 1999. – Vol. 6. – P. 355–363.
199. Souto J.C., Martinez E., Roca M., et al. Prothrombotic state and signs of endothelial lesion in plasma of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* – 1995 - vol.40 - p.1883- 1889.
200. Stadnicki A., Stadnicka I. Autacoids in Inflammatory Bowel Diseases // *J. Autacoids Horm* – 2015. – vol.5. i.1- <http://dx.doi.org/10.4172/2161-0479.1000e127>
201. Stadnicki A. Kallikrein-Kinin System and Coagulation System in Inflammatory Bowel Diseases эл. Доступ [http://cdn.intechopen.com/pdfs/24844/InTechKallikrein\\_kinin\\_system\\_and\\_coagulation\\_system\\_in\\_inflammatory\\_bowel\\_diseases.pdf](http://cdn.intechopen.com/pdfs/24844/InTechKallikrein_kinin_system_and_coagulation_system_in_inflammatory_bowel_diseases.pdf) Просмотрено 14.04.2018.

202. Stanley E., Moriarty H. K., Cronin C.G. Advanced multimodality imaging of inflammatory bowel disease in 2015: An update. *World J. Radiol.* 2016; 8(6): 571-80.
203. Tillack C., Ehmann L.M., Friedrich M., et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- $\gamma$ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut* 2014; 63: 567-577.
204. Tjonneland A., Overvad K., Bergmann M.M. et al. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study // *Gut*. 2009. Vol. 58. P. 1606–1611.
205. Tkachev A.V. Inflammatory bowel disease: at the crossroads of problems. / A.V. Tkachev, V.S. Mkrchyan, K.E. Nikitina // *Practicheskaya meditsina*. – 2012 - 3 (58) – p. 17-22.
206. Toda N. Gastrointestinal function regulation by nitrenergic efferent nerves / Toda N., Herman A.G. // *Pharmacol. Rev.* 2005. -Vol.57. -№3. -P.315-338
207. Torki M. Vitamin D deficiency associated with disease activity in patients with inflammatory bowel diseases / M. Torki, A. Gholamrezaei, L. Mirbagher et al. // *Dig Dis Sci*. — 2015. — Vol. 60, № 10. — P. 3085–3091.
208. Travis S.P.L. European evidence based consensus on the diagnostic and management of Crohn's disease: current management / S.P.L. Travis, E.F. Stange, M. Lemman, T. Oresland // *Gut*. - 2006. - Vol. 55 (Supp. 1). - P. 1635.

209. Turner D. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis—An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / D.Turner, F.M. Ruemmele, E.Orlanski-Meyer et al.// JPGN – 2018- Vol.67, N 2 – p. 292-310

210. Turner D. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. / Turner D., Travis S. P., Griffiths A. M. et al. // Am. J. Gastroenterol. 2011; 106: 574–588.

211. Turner D. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. / Turner D, Levine A, Escher JC et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012; 55: 340–361.

212. Ulcerative Colitis - Epidemiology, Pathogenesis and Complications/ Edited by Dr Mortimer O'Connor p.280/ Published online 14, December, 2011.

213. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. J Crohn's Colitis 2010; 4: 63-101.

214. Van den Besselaar AMHP, Pequeriaux NCV, Ebben M, et al. Point-of-care monitoring of vitamin K-antagonists: validation of CoaguChek XS test strips with international standard thromboplastin. J Clin Pathol, 2012. 65: 1031–1035.

215. van Bodegraven AA, Schoorl M, Linskens RK, Bartels PC, Tuynman HA. Persistent activation of coagulation and fibrinolysis after treatment of active ulcerative colitis. // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2002 - vol. 14 – p. 413- 418.

216. Van Ranst M. Crohn's disease and month of birth / M. Van Ranst, M. Joossens, S. Joossens et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* - 2005. - Vol. 11, № 6. - P. 597–599.
217. Vernier-Massouille G. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. / Vernier-Massouille G., Balde M., Salleron J. et al. // *Gastroenterology*. 2008; 135(4): 1106–13.
218. Vrakas S. Intestinal Bacteria Composition and Translocation of Bacteria in Inflammatory Bowel Disease. / Vrakas S, Mountzouris KC, Michalopoulos G, et al. // *PLoS One*. 2017; 12(1): e0170034. doi:10.1371/journal.pone.0170034.
219. Wells P. S., Anderson D. R., Rodger M. et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. // *The New England journal of medicine*. — 2003. — Vol. 349, no. 13. — P. 1227—1235. — DOI:10.1056/NEJMoa023153. — PMID 14507948
220. Wildt S. A randomized double-blind placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. / Wildt S, Nordgaard I, Hansen U, Brockmann E, Rumessen JJ. // *J Crohns Colitis*. 2011;5(2):115-121. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2010.11.004>
221. Yoshimatsu Y. Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis. / Yoshimatsu Y, Yamada A, Furukawa R. // *World J Gastroenterol*. - 2015 - 21:5985-5994. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i19.5985>

222. Yamamoto T., Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(1): 78–90.

223. 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.