



Особенности состояния сосудистого эндотелия у лиц с тяжелыми формами воспалительных заболеваний кишечника

О.В. Хлынова, Е.А. Степина

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь, Российская Федерация

Цель: оценить особенности состояния сосудистого эндотелия у пациентов с тяжелыми, распространенными и осложненными формами язвенного колита и болезни Крона.

Материалы и методы. В исследование включены 65 пациентов с ЯК ($n = 45$) и БК ($n = 20$) в фазе обострения, а также с впервые выявленными формами заболевания. В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции исследовали уровень васкуло-эндотелиального фактора роста (ВЭФР) в сыворотке крови и количество десквамированных эндотелиоцитов плазмы (ДЭЦ).

Результаты. Показатели дисфункции сосудистого эндотелия были значимо выше у лиц с тяжелыми, распространенными формами ВЗК. Установлена достоверная взаимосвязь между показателями ЭД и степенью тяжести, локализацией патологического процесса, внекишечными проявлениями и осложнениями заболевания. В работе также определена зависимость показателей дисфункции эндотелия от эндоскопической активности ЯК. Выявлена положительная корреляция уровня ВЭФР и ДЭЦ с маркерами системного воспаления (СОЭ, СРБ и фибриногеном).

Выводы. У пациентов с ВЗК выявлена дисфункция эндотелия, которая выражается в повышении уровня ВЭФР и количества ДЭЦ. Показатели эндотелиальной дисфункции находятся в прямой зависимости от сывороточных маркеров системного воспаления. Величины ВЭФР и ДЭЦ могут выступать в качестве критерия степени активности ВЗК, а также в качестве предикторов тяжелого осложненного течения заболевания.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, язвенный колит, болезнь Крона, васкуло-эндотелиальный фактор роста, десквамированные эндотелиоциты

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хлынова О.В., Степина Е.А. Особенности состояния сосудистого эндотелия у лиц с тяжелыми формами воспалительных заболеваний кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):98–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-98-104>

Specific Features of Vascular Endothelium in Patients with Severe Forms of Inflammatory Bowel Diseases

Olga V. Khlynova, Ekaterina A. Stepina

Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Aim. In this work, we set out to assess the specific features of vascular endothelium in patients suffering from severe (pan-ulcerative) and complicated forms of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD).

Materials and methods. The research sample consisted in 65 patients with UC ($n = 45$) and CD ($n = 20$), who were either in the acute phase or had been diagnosed with such conditions for the first time. For assessing endothelial dysfunction (ED), we used such markers as levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the blood serum and the number of plasma desquamated endotheliocytes (DEC).

Results. The indicators of vascular endothelial dysfunction are shown to be significantly higher in patients with severe, pan-ulcerative forms of inflammatory bowel diseases (IBD). A statistically significant relationship has been established between ED indicators and the severity and localisation of the pathological process, the extra-intestinal manifestations and complications of the disease. A dependence of the endothelial dysfunction indicators on the UC endoscopic activity has been determined. A positive correlation between the levels of VEGF and DEC and the markers of systemic inflammation (ESR, CRP and fibrinogen) has been revealed.

Conclusion. It is determined that, in IBD patients, endothelium dysfunction is manifested in an increase in the VEGF and DEC levels. The indicators of endothelial dysfunction are shown to be directly correlated with the serum markers of systemic inflammation. Therefore, VEGF and DEC values can be used not only as criteria for assessing the intensity of IBD, but also as predictors of a complicated disease course.

Keywords: endothelial dysfunction, ulcerative colitis, Crohn's disease, vascular endothelial growth factor, desquamated endotheliocytes

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Khlynova O.V., Stepina E.A. Specific Features of Vascular Endothelium in Patients with Severe Forms of Inflammatory Bowel Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(5):98–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-98-104>

В настоящее время воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой наиболее сложную и до конца не решенную проблему современной гастроэнтерологии. Актуальность углубленного изучения различных фенотипов ВЗК определяется неуклонным ростом заболеваемости среди лиц молодой, трудоспособной популяции. Так, средний возраст заболевших составляет 20–35 лет [1, 2]. Согласно данным последних эпидемиологических исследований в России распространенность язвенного колита (ЯК) составляет 20,4 на 100 тыс. населения, а болезни Крона (БК) 3,7 на 100 тыс. населения [3]. При этом авторы отмечают, что особенностью течения ВЗК в различных регионах нашей страны является преобладание тяжелых, осложненных форм заболевания с определенной частотой летальных исходов, что обусловлено, прежде всего, поздней диагностикой патологического процесса [4, 5].

На сегодняшний день нет единого мнения об этиологии и патогенезе ВЗК, несмотря на многолетнюю историю изучения данного вопроса [6]. В качестве патогенетической основы ЯК и БК рассматривается сочетание иммунных нарушений с дисбалансом цитокиновой регуляции, которые в конечном итоге приводят к активации провоспалительных цитокинов, макрофагов и запуску аутоиммунных механизмов [7, 8]. Особое значение придают влиянию наследственной предрасположенности, внешних факторов окружающей среды, а также состоянию кишечной микробиоты [9, 10]. Кроме того, известно, что развитие ЯК и БК сопряжено с формированием дисфункции эндотелия. Так, одним из механизмов развития ВЗК является ишемическое повреждение кишечной стенки в результате снижения перфузии сосудов, дисбаланса в свертывающей системе крови с формированием микротромбозов. Процесс ангиогенеза, который запускается вслед за гипоксическим повреждением сосудов, приобретает патологический характер и приводит к нарушению эндотелиального слоя [11, 12]. В отдельных исследованиях доказано, что наиболее мощным фактором роста сосудов, рост концентрации которого в плазме свидетельствует о повреждении сосудистой стенки, является васкуло-эндотелиальный фактор роста (ВЭФР). Повышение его концентрации в сыворотке крови сопря-

жено с развитием тяжелых, осложненных форм заболеваний [13, 14]. Вместе с тем в литературе имеются немногочисленные, а порой и противоречивые данные о роли ВЭФР при ВЗК.

В настоящее время доказано, что повреждение эндотелиального слоя сопровождается повышением уровня десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) плазмы. Степень повышения данного показателя, как и ВЭФР, отражает тяжесть повреждения эндотелия. Многие авторы в своих работах отмечают значимость ДЭЦ в развитии диффузных заболеваний печени, перитонита, острой церебральной ишемии, осложненной беременности и др. [15–18]. Однако в существующих на сегодняшний день публикациях не найдено данных о роли ДЭЦ в развитии и прогрессировании ЯК и БК. Все вышесказанное послужило основой для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: оценить особенности состояния сосудистого эндотелия у пациентов с тяжелыми, распространенными и осложненными формами ЯК и БК.

Материалы и методы

Работа выполнена в период с 2014 по 2016 г. в отделении гастроэнтерологии ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница» и представляет простое открытое выборочное одномоментное исследование. Получено разрешение локального этического комитета ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России на проведение научного исследования с участием человека (протокол № 3 от 25 марта 2014 года). Каждый участник исследования (65 человек) дал добровольное информированное согласие.

Обследовано 65 больных с ВЗК. Первую группу составили 45 пациентов с ЯК, из них 27 (60 %) мужчин и 18 (40 %) женщин, средний возраст $36,76 \pm 10,84$ года. Во вторую группу было включено 20 пациентов с БК, среди которых было 10 (50 %) мужчин и 10 (50 %) женщин, их средний возраст составил $35,63 \pm 11,25$ года.

В исследование включались пациенты с впервые выявленными формами заболевания, а также с ранее установленным диагнозом ЯК и БК в фазе

обострения. Критериями исключения из исследования были: заболевания, сопровождающиеся эндотелиальной дисфункцией: гипертоническая болезнь, распространенный атеросклероз, острый инфаркт миокарда, нарушение функции почек, сахарный диабет; патология свертывающей системы крови (болезнь фон Виллебранда, гемофилия, синдром Бернара — Сулье); тяжелая сопутствующая патология (гепатит, печеночная недостаточность, онкологические заболевания, застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, нарушение ритма и проводимости, хроническая болезнь почек, миокардит, тяжелая пневмония (дыхательная недостаточность), сепсис, ВИЧ-инфекция); прием пациентами препаратов, способных влиять на показатели эндотелиальной дисфункции (антиагреганты, НПВП, статины, ингибиторы АПФ); беремность; ВЗК в стадии ремиссии.

Диагноз ВЗК был установлен согласно рекомендации Российской группы по изучению ЯК и БК при ассоциации колопроктологов России (2013 г.). Заболевание диагностировалось при наличии у пациента характерных анамнестических, клинико-лабораторных и эндоскопических данных с последующим гистологическим подтверждением. Для оценки протяженности поражения, а также при подозрении на наличие стриктур, свищей проводились рентгенологические методы исследования, а именно ирригография и R-скопия ЖКТ с барием.

Тяжесть атаки БК оценивалась по критериям, предложенным Обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России. Для определения активности ЯК был применен индекс Мейо. Эндоскопическую активность ЯК определяли по шкале Schroeder.

Всем пациентам проводили исследование маркеров системного воспаления: определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня СРБ, ФНО-альфа, фибриногена, белковых фракций крови (альфа-1 и альфа-2 глобулинов).

Анализ маркеров дисфункции эндотелия: уровень ВЭФР сыворотки исследовали с применением диагностического набора «Вектор БЕСТ» г. Новосибирск. Принцип метода заключался в использовании моно- и поликлональных антител к ВЭФР человека. Референсные значения изучаемого маркера в сыворотке здоровых лиц в возрасте от 20 до 50 лет составляют 10–246 пг/мл, средние значения концентрации — 127 пг/мл; оценка ДЭЦ в плазме крови выполнялась по методу Hladovec, предложенному в 1978 году. Метод заключался в изоляции эндотелия с тромбоцитами с дальнейшим осаждением тромбоцитов под воздействием аденозиндифосфата [19].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 6.1. Характер распределения данных оценивался по критерию Шапиро — Уилка. Для описания количественных данных применялись такие параметры, как среднее арифметическое (M) и

среднее квадратичное отклонение (σ). Достоверность различий двух независимых выборок определяли с использованием параметрического критерия Стьюдента (t -критерий). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). Взаимосвязь показателей, а также значимость различий между выборками считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Группу ЯК составили 45 пациентов, из них 27 (60 %) мужчин и 18 (40 %) женщин, средний возраст $36,76 \pm 10,84$ года. У 7 (15,6 %) обследованных пациентов была установлена тяжелая атака заболевания, у 24 (53,3 %) — средняя и у 14 (31,1 %) — легкая. После проведения фиброколоноскопии у 17 (37,8 %) больных диагностировано тотальное поражение кишечника, у 16 (35,6 %) — левостороннее поражение и у 12 (26,7 %) — дистальное (проктосигмоидит). Системные (внекишечные) проявления заболевания выявлены у 26,7 % человек. 15,6 % пациентов с ЯК имели осложненное течение болезни.

Во вторую группу было включено 20 пациентов с БК, среди которых было 10 (50 %) мужчин и 10 (50 %) женщин, их средний возраст составил $35,63 \pm 11,25$ года. По тяжести атаки у пациентов с БК выявлено следующее распределение: тяжелая атака отмечена у 6 человек (30 %), средняя — у 6 (30 %), легкая — у 8 человек (40 %). В соответствии с локализацией патологического процесса терминальный илеит выявлен у 8 человек (40,0 %), колит — у 7 человек (35,0 %), сочетанное поражение толстой и тонкой кишки (илеocolит) — у 5 человек (25,0 %). Осложненные формы заболевания были диагностированы в 66,7 %, а системные проявления в 33,5 % и более чем в 2 раза превышали аналогичные показатели в группе ЯК.

При оценке уровня показателей дисфункции эндотелия от тяжести атаки заболевания максимальные их величины были характерны именно для тяжелых форм ЯК и БК (табл. 1).

Проведенный корреляционный анализ подтвердил наличие достоверных взаимосвязей между показателями дисфункции эндотелия и тяжестью процесса. При ЯК выявлены положительные сильные связи тяжести заболевания с уровнем ВЭФР и ДЭЦ ($r = 0,8$, $p = 0,000$ и $r = 0,73$, $p = 0,001$ соответственно), при БК ($r = 0,85$, $p = 0,000$ и $r = 0,80$, $p = 0,000$ соответственно).

В работе установлено, что концентрация ВЭФР и уровень ДЭЦ находились в зависимости от распространенности воспалительного процесса в кишечнике. Так, в группе ЯК ВЭФР был достоверно выше при тотальном поражении кишечника и составил $8,69 \pm 4,77 \times 10^4$ /л против $4,63 \pm 3,20 \times 10^4$ /л ($p = 0,043$) при дистальной локализации (проктит). Уровень ДЭЦ также был значительно выше при распространенном колите ($8,69 \pm 4,77$

Таблица 1. Концентрация ВЭФР и ДЭЦ в зависимости от степени тяжести ЯК и БК ($M \pm \sigma$)
Table 1. Concentration of VEGF and DEC, depending on the UC and CD severity ($M \pm \sigma$)

Тяжесть заболевания Severity of the disease	ВЭФР, пг/мл VEGF, pg/ml	ДЭЦ, $\times 10^4$ /л DEC, $\times 10^4$ /l
Язвенный колит Ulcerative colitis		
Легкая Mild	965,81 \pm 335,18*	1,71 \pm 3,99*
Средней тяжести Moderate	504,02 \pm 121,93*	6,00 \pm 4,18*
Тяжелая Severe	279,91 \pm 75,91*	3,40 \pm 2,01*
Болезнь Крона Crohn's disease		
Легкая Mild	272,95 \pm 132,21*	4,33 \pm 1,63*
Средней тяжести Moderate	141,12 \pm 80,00*	5,00 \pm 2,45*
Тяжелая Severe	950,66 \pm 229,57*	14,84 \pm 11,00*

Примечание/Note. * – различия статистически значимы / the differences are statistically significant ($p < 0,05$).

Таблица 2. Концентрация ВЭФР и ДЭЦ в зависимости от протяженности поражения кишечника ($M \pm \sigma$)
Table 2. Concentration of VEGF and DEC, depending on the extent of enteropathy ($M \pm \sigma$)

Протяженность поражения The extent of enteropathy	ВЭФР, пг/мл VEGF, pg/ml	ДЭЦ, $\times 10^4$ /л DEC, $\times 10^4$ /l
Язвенный колит Ulcerative colitis		
Проктит Proctitis	452,44 \pm 200,79*	4,63 \pm 3,20*
Левостороннее поражение Left-sided enteropathy	425,82 \pm 192,19*	4,89 \pm 2,67*
Тотальный колит Total colitis	608,96 \pm 372,48*	8,69 \pm 4,77*
Болезнь Крона Crohn's disease		
Терминальный илеит Terminal Ileitis	370,72 \pm 175,26*	5,83 \pm 2,99*
Колит Colitis	485,25 \pm 218,06*	6,17 \pm 3,43*
Энтероколит Enterocolitis	831,45 \pm 388,11*	8,50 \pm 4,36*

Примечание/Note. * – различия статистически значимы / the differences are statistically significant ($p < 0,05$).

против $4,63 \pm 3,20$, $p = 0,047$ при колите). Корреляционный анализ подтвердил наличие прямой связи между уровнем ДЭЦ и распространенностью процесса при ЯК ($r = 0,43$, $p = 0,018$).

У пациентов с БК максимальное значение ВЭФР определялось при сочетанном поражении толстой и тонкой кишки (илеоколит) – $831,45 \pm 388,11$ пг/мл, тогда как при изолированном поражении тонкой кишки (терминальный илеит) иссле-

дуемый показатель составил $370,72 \pm 175,26$ пг/мл ($p = 0,032$). При изучении уровня ДЭЦ также отмечена схожая динамика к повышению при распространенных формах БК ($8,50 \pm 4,36 \times 10^4$ /л при илеоколите против $5,83 \pm 2,99 \times 10^4$ /л при терминальном илеите). В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа показателей дисфункции эндотелия в зависимости от протяженности поражения.

Полученные данные подтверждены корреляционным анализом, в результате которого была выявлена статистически достоверная зависимость между концентрацией ВЭФР в сыворотке крови и частотой встречаемости распространенных форм БК ($r = 0,53, p = 0,033$). Однако статистически достоверной взаимосвязи ДЭЦ с локализацией процесса в кишечнике установлено не было ($r = 0,245, p = 0,36$).

Несомненный интерес представляет анализ уровней ВЭФР и ДЭЦ при наличии системных проявлений и осложнений ВЗК. В работе было установлено, что уровень ВЭФР и количество ДЭЦ у пациентов с осложненным течением ЯК достоверно выше, чем у лиц без осложнений заболевания ($829,56 \pm 537,61$ пг/мл и $11,25 \pm 6,85 \times 10^4$ /л против $460,23 \pm 207,18$ пг/мл ($p = 0,006$) и $5,73 \pm 3,28 \times 10^4$ /л ($p = 0,012$) соответственно). Корреляционный анализ подтвердил наличие прямой зависимости осложнений ЯК от уровня ВЭФР ($r = 0,43, p = 0,006$) и количества ДЭЦ ($r = 0,45, p = 0,012$).

В группе БК отмечена схожая тенденция. Так, уровень ДЭЦ у пациентов с осложнениями заболевания составил $7,55 \pm 3,76 \times 10^4$ /л против $4,60 \pm 1,95 \times 10^4$ /л ($p = 0,101$) у лиц без осложнений. Концентрация ВЭФР в группе с осложненным течением БК также значительно превышала референсные значения ($671,53 \pm 355,02$ пг/мл), тогда как у больных без осложнений данный показатель был значительно ниже ($320,70 \pm 158,37$ пг/мл).

Следует отметить, что уровни ВЭФ и ДЭЦ коррелируют со степенью эндоскопической активности ЯК (наибольшие – $772,10$ пг/мл и $10,88 \times 10^4$ /л – при 3-й степени активности по шкале Schroeder, наименьшие – $280,48$ пг/мл и $4,20 \times 10^4$ /л – при 1-й степени активности). Зависимость показателей дисфункции эндотелия от индекса эндоскопической активности ЯК представлена в табл. 3

Обращает на себя внимание большая сила и значимость корреляционной связи показателей дисфункции эндотелия и уровня маркеров системного воспаления у больных ВЗК. Так, у пациентов с ЯК выявлена положительная взаимосвязь концентрации ВЭФР с уровнем СОЭ ($r = 0,55, p =$

$0,000$) и СРБ ($r = 0,51, p = 0,001$). Количество ДЭЦ в группе ЯК прямо коррелировало с величинами СОЭ ($r = 0,39, p = 0,003$), СРБ ($r = 0,52, p = 0,003$) и фибриногеном ($r = 0,71, p = 0,000$). У больных с БК выявлена прямая корреляционная связь уровень ВЭФР с СОЭ ($r = 0,76, p = 0,001$), СРБ ($r = 0,70, p = 0,002$), ФНО- α ($r = 0,74, p = 0,001$) и фибриногеном ($r = 0,57, p = 0,02$). А величина ДЭЦ коррелировала с уровнем СОЭ ($r = 0,73, p = 0,001$), СРБ ($r = 0,69, p = 0,003$), ФНО- α ($r = 0,54, p = 0,029$), альфа2-глобулином ($r = 0,67, p = 0,004$) и фибриногеном ($r = 0,52, p = 0,039$).

Обсуждение

В работе установлено, что дисфункция сосудистого эндотелия имеет место у всех обследованных пациентов с ВЗК. Однако максимальные концентрации показателей повреждения эндотелия отмечены именно при тяжелых формах ЯК и БК. Известно, что длительное, тяжелое течение процесса приводит к более выраженным сосудистым нарушениям, проявляющимся в изменении реологических свойств крови со склонностью к тромбозам, снижении перфузии кишечной стенки с развитием микротромбозов [12].

Нами также было установлено, что уровни ВЭФР и ДЭЦ выше при распространенных формах ЯК и БК. Объяснением данному факту являются результаты исследований, свидетельствующие о том, что степень дисфункции эндотелия находится в зависимости от тяжести атаки заболевания, а также от распространенности процесса в кишечнике [7, 20, 21].

Известно, что степень выраженности дисфункции эндотелия находится в зависимости от наличия системных проявлений и осложнений ВЗК [13, 14]. Доказано, что повреждение сосудов приводит к нарушению трофики кишечной стенки и, как следствие, замедлению репаративных процессов в слизистой оболочке с развитием осложненных форм заболевания. В проведенном нами исследовании уровень показателей дисфункции сосудистого эндотелия также был достоверно выше у паци-

Таблица 3. Показатели дисфункции эндотелия в зависимости от индекса эндоскопической активности ЯК (Schroeder) ($M \pm \sigma$)

Table 3. Indicators of endothelial dysfunction as a function of the endoscopic UC activity index, (Schroeder) ($M \pm \sigma$)

Показатель Indicator	Индекс эндоскопической активности Index of endoscopic activity		
	1	2	3
ВЭФ, пг/мл VEGF, pg/ml	$280,48 \pm 84,22$	$509,39 \pm 153,37$	$772,10 \pm 396,62$
ДЭЦ, $\times 10^4$ /л DEC, $\times 10^4$ /л	$4,20 \pm 2,82$	$5,42 \pm 4,20$	$10,88 \pm 3,98$

Примечание/Note. * – различия статистически значимы / the differences are statistically significant ($p < 0,05$).

ентов, имеющих системные проявления ЯК и БК, а также с осложнениями основного заболевания.

Следует отметить, что группа БК характеризовалась высокой частотой осложненных форм заболевания (66,7 %), а также системных проявлений (33,5 %), что обусловлено особенностью патологического процесса при данном заболевании, когда в процесс вовлекаются все слои кишечной трубки.

Несмотря на то что в целом изменения показателей повреждения сосудистого эндотелия в обеих группах пациентов были сходными, степень выраженности эндотелиальной дисфункции при тяжелых формах ЯК была значительно ниже, чем при тяжелых формах БК. Полученные результаты можно объяснить, вероятно, тем, что при ЯК воспаление носит поверхностный характер и ограничивается поражением лишь слизистой оболочки кишки, тогда как при БК данный процесс приобретает трансмуральный характер, и, соответственно, вовлечение в патологический процесс эндотелия сосудов у данной группы пациентов более значимо, чем при ЯК.

На сегодняшний день известно, что свойства эндотелия изменяются под действием ряда факторов, одним из которых является продукция медиаторов воспаления. Для понимания взаимоотношений дисфункции сосудистого эндотелия и степени системного воспаления нами проведен корреляционный анализ, где установлены положительные достоверные связи между изучаемыми параметрами. Полученные данные указывают на повреждающее

действие воспалительных агентов на эндотелий сосудов, сопровождающееся гиперпродукцией факторов повреждения эндотелия и развитием эндотелиальной дисфункции. Очевидно, данный механизм развития эндотелиальной дисфункции является ведущим при ВЗК.

Выводы

У пациентов с ВЗК выявлена облигатная дисфункция сосудистого эндотелия, характеризующаяся повышенным уровнем ВЭФР сыворотки и ДЭЦ плазмы крови.

Подтверждена зависимость степени тяжести атаки, распространенности процесса в кишечнике, наличия системных проявлений и осложнений заболевания от выраженности дисфункции эндотелия. При этом ее степень при тяжелых формах БК значительно выше, чем при ЯК, что обусловлено особенностью воспалительного процесса в стенке кишки.

Наличие корреляции между маркерами системного воспаления и показателями эндотелиальной дисфункции указывает на то, что последние могут отражать степень активности ВЗК и выступать в качестве предикторов тяжелого, осложненного течения заболевания.

Внедрение в практику определения уровня ВЭФР и ДЭЦ для оценки степени активности ВЗК позволит достоверно контролировать течение болезни и прогнозировать возможность возникновения системных, осложненных форм ЯК и БК.

Литература / References

1. Ткачев А.В., Мкртчян Л.С., Никитина К.Е., Во-
лынская Е.И. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем. Практическая медицина. 2012;3(58):17–22 [Tkachev, A.V., Mkrichyan L.S., Nikitina K.E., Volynskaya E.I. Inflammatory bowel disease: at the crossing of the problems. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;3(58):17–22 (In Rus.)].
2. Ahn J. Inflammatory Bowel Disease. *Emerg Med*. 2013;304–8.
3. Belousova E.A. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Russia. *Falk Symposium*. 2006:31.
4. Валуйских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Максимов В.Н., Воевода М.И. Полиморфизм генов регуляторов воспаления при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите. Бюл СО РАМН. 2009;2(136):81–9 [Valuyshikh E.Yu., Svetlova I.O., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Maksimov V.N., Voevoda M.I. Polymorphism of inflammation regulative genes in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Byul SO RAMN*. 2009;2(136):81–9 (In Rus.)].
5. Ткачев А.В., Девликамова Т.А., Розенберг Т.Г. Оценка распространенности воспалительных заболеваний кишечника в Ростовской области. В кн.: Гастроэнтерология Юга России. Ростов-на-Дону, 2009. С. 103–4 [Tkachev A.V., Devlikamova T.A., Rozenberg T.G. Estimation of the prevalence of inflammatory bowel diseases in the Rostov region. In: *Gastroenterologiya Yuga Rossii*. Rostov-on-Don, 2009. P. 103–4 (In Rus.)].
6. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. М.: Миклош, 2004. 88 с. [Khalif I.L., Loranskaya I.D. Inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease): clinic, diagnosis and treatment. Moscow: Miklosh, 2004. P. 88 (In Rus.)].
7. Бойко Т.И., Стойкевич М.В., Колбасина Е.В., Сорочан Е.В. Состояние функции сосудистого эндотелия у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2010;1(51):5–10 [Boiko T.I., Stoykevich M.V., Kolbasina E.V., Sorochan E.V. The state of vascular endothelium in patients with chronic inflammatory bowel diseases. *Suchasna gastroenterologiya*. 2010;1(51):5–10 (In Rus.)].
8. Kaser A., Nieuwenhuis E., Glimcher L., et al. Innate immunity in inflammatory bowel disease. *Falk symposium*. 2006:23–4.
9. Jacques C. Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and they impact on IBD. *Falk Symposium 17*;2010:411–7.
10. Satsangi J., Morecroft N.B. Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterology*. 2003;17:3–18.
11. Рамазанова А.Х., Абдулганиева Д.И., Мустафин И.Г., Одинцова А.Х., Рамазанов Б.Р. Изменения в системе гемостаза у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Инновационные технологии в медицине. 2014;4(80):91–3 [Ramazanova A.Kh., Abdulganieva D.I., Mustafin I.G., Odintsova A.K., Ramaza-

- nov B.R. Changes in hemostatic system in patients with inflammatory bowel diseases. *Innovatsionnye tekhnologii v meditsine*. 2014;4(80):91–3 (In Rus.).
12. Scaldaferrì F., Lancellotti S., Pizzoferrato M., De Cristofaro R. Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: new players in gut inflammation. *World J Gastroenterol*. 2011;17:594–608.
 13. Alkim C., Sakiz D., Alkim H., et al. Thrombospondin-1 and VEGF in inflammatory bowel disease. *Libyan J Med*. 2012;7:711–28.
 14. Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. *EJC Suppl*. 2013;11(2):172–91.
 15. Булатова И.А., Щекотова А.П., Третьякова Ю.И. Дисфункции эндотелия при хронических диффузных заболеваниях печени. *Казанский медицинский журнал*. 2009;90(1):46–8 [Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Tret'yakova Yu.I. Endothelial dysfunction in chronic diffuse liver diseases. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009;90(1):46–8 (In Rus.)].
 16. Загородняя А.Н. Структурные особенности сосудистого эндотелия при острых церебральных ишемиях. *Международный медицинский журнал*. 2013;2:21–4 [Zavgorodnyaya A.N. Structural features of vascular endothelium in acute cerebral ischemia. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2013;2:21–4 (In Rus.)].
 17. Киселева Н.И. Циркулирующие эндотелиальные клетки как маркер дисфункции эндотелия при беременности, осложненной гестозом. *Вестник ВГМУ*. 2007;6(1):119–25 [Kiseleva N.I. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial dysfunction in pregnancy complicated by gestosis. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2007;6(1):119–25 (In Rus.)].
 18. Савельев В.С., Петухов В.А., Ан Е.С., Семенов Ж.С., Миронов А.В. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита. *Хирургия*. 2009;17(14):881–90 [Savelev V.S., Petukhov V.A., An E.S., Semenov Zh.S., Mironov A.V. Endothelial dysfunction with lipid distress syndrome and dysmetabolic consequences of peritonitis. *Khirurgiya*. 2009;17(14):881–90 (In Rus.)].
 19. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol Bohemoslov*. 1978;27(2):140–4.
 20. Третьякова Ю.И. Особенности состояния эндотелия сосудов у больных язвенным колитом. *Пермский медицинский журнал*. 2015;32(1):24–9 [Tret'yakova Yu.I. Features of the state of vascular endothelium in patients with ulcerative colitis. *Permский meditsinskiy zhurnal*. 2015;32(1):24–9 (In Rus.)].
 21. Степина Е.А., Хлынова О.В., Туев А.В. Диагностическая и прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с язвенным колитом. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(2):187–91 [Stepina E.A., Khlynova O.V., Tuev A.V. Diagnostic and prognostic value of endothelial dysfunction markers in patients with ulcerative colitis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016;97(2):187–91 (In Rus.)].

Сведения об авторах

Хлынова Ольга Витальевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: olagakhlynova@mail.ru; 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. ORCID: 0000-0003-4860-0112

Степина Екатерина Александровна* — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kati.aleksa@yandex.ru; 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. ORCID: 0000-0002-6176-4026

Information about the authors

Olga V. Khlynova — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Hospital Therapy, Wagner Perm State Medical University. Contact information: olagakhlynova@mail.ru; 614990, Perm, Petropavlovskaya str., 26. ORCID: 0000-0003-4860-0112

Ekaterina A. Stepina* — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Wagner Perm State Medical University. Contact information: kati.aleksa@yandex.ru; 614990, Perm, Petropavlovskaya str., 26. ORCID: 0000-0002-6176-4026

Поступила: 20.08.2018

Received: 20.08.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author