

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко»**

На правах рукописи

МАТЮХИН АНАТОЛИЙ АНДРЕЕВИЧ

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ
МАРКЕРОВ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

14.01.04. - внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

профессор **А.В.НИКИТИН**

Воронеж – 2017 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5 - 9
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Лабораторно-инструментальные методы исследования органов желудочно-кишечного тракта.....	10 - 16
1.2 Рентгенологические методы диагностики воспалительного процесса органов желудочно- кишечного тракта.....	17 - 22
1.3. Ультразвуковые методы диагностики воспалительного процесса органов желудочно- кишечного тракта.....	22 - 25
1.4. Современные эндоскопические методы диагностики воспалительного процесса органов желудочно- кишечного тракта	26 - 29
1.5. Неинвазивные маркеры активности воспалительного процесса.....	29 - 37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	38 - 40
2.2. Методика обследования пациентов.....	40
2.3. Клинические методы исследования.....	41 - 52
2.4. Методика проведения эндоскопических методов.....	53 - 55
2.5. Методика проведения ультразвуковых методов.....	55 - 58
2.6. Методика определения неинвазивных маркеров.....	58 - 63
2.7. Статистическая обработка результатов.....	64
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1. Характеристика исследуемых пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника.....	65 – 75
3.2. Сравнительная оценка клинико-лабораторных показателей у исследуемых групп пациентов с ВЗК.....	76- 80
3.3. Клиническая характеристика больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.....	80 -82
3.4. Клиническая характеристика больных с хроническим панкреатитом.....	82- 86

3.5. Сравнительная оценка клинико-лабораторных показателей у исследуемых групп пациентов.....	86- 91
3.6. Определение концентрации фекального кальпротектина у больных язвенным колитом.....	91 - 94
3.7. Определение концентрации фекального кальпротектина у больных болезнью Крона.....	94 - 96
3.8. Объединенные уровни значений показателей исследуемых групп пациентов.....	96 - 99
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	100 - 107
ГЛАВА 5. ВЫВОДЫ.....	108
ГЛАВА 6. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
ГЛАВА 7. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110-135

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БК	- болезнь Крона
ВЗК	- воспалительные заболевания кишки
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИЛ-4	- интерлейкин 4
ИЛ-8	- интерлейкин 8
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
ФК	- фекальный кальпротектин
ФНО- α	- фактор некроза опухоли
ХП	- хронический панкреатит
ЯБДПК	- язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
ЯК	- язвенный колит
5-АСК	- 5-аминосалициловая кислота

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Хронические воспалительные заболевания кишечника остаются одной из наиболее серьезных проблем в гастроэнтерологии, актуальность заболеваний в значительной мере предопределена неизвестной этиологией, сложностью патогенеза, рецидивирующим характером течения, опасными для жизни осложнениями, высоким риском развития колоректального рака, малоэффективным лечением [4,146].

По тяжести течения, частоте осложнений и потери трудоспособности в молодом возрасте они занимают одно из первых мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта [166]. Несмотря на достижения современной медицины в диагностике воспалительных заболеваний кишечника, оценка выявления воспаления в кишке и степень активности процесса, по-прежнему остаются актуальной проблемой в гастроэнтерологии [144,190]. Существующие методики и стандарты для диагностики воспалительных заболеваний кишечника имеют ряд серьезных недостатков, не позволяющих быстро и точно распознать болезнь, определить степень, тяжесть и фазу заболевания. Клиническое течение у большинства пациентов с патологией кишечника характеризуется периодами ремиссии, с периодическими рецидивами, с усилением воспалительного процесса и высокой частотой внекишечных проявлений [237]. Неинвазивные маркеры являются хорошими предикторами рецидива у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, тем самым давая врачам эффективный инструмент для адаптации назначенного пациентам лечения [159].

Актуальной является разработка диагностических методов, позволяющих в кратчайшие сроки оценить состояние кишечника, характеризующихся простотой выполнения, минимальной инвазивностью или ее полным отсутствием [14]. К таким методам относится определение воспалительных маркеров в крови и кале пациента.

Наиболее часто используемыми маркерами активности воспалительного процесса являются: ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α , фекальный кальпротектин. В экономически развитых странах Европы уровень ФК является определяющим в оценке активности воспаления при хронических воспалительных заболеваниях кишечника [34].

Однако следует отметить, что данные исследования малочисленные, носят фрагментарный характер и опираются на ограниченное число наблюдений, поэтому нет убедительных доказательств в достоверности полученных результатов [65].

Фекальный кальпротектин в настоящее время считается наиболее распространенным методом определения активности воспалительных заболеваний кишечника. При желудочно-кишечном иммунном ответе с участием нейтрофилов, кальпротектин высвобождается и затем выводится с калом в концентрации в 6 раз выше, чем в крови. В результате прямое обнаружение кальпротектина в фекалиях проясняет степень воспалительного иммунного ответа в желудочно-кишечном тракте и позволяет выстроить четкую схему обследования, дифференциальной диагностики, динамического наблюдения и подбора адекватной терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [128].

Цель работы

Определить диагностическую и прогностическую ценность ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α , фекального кальпротектина в качестве неинвазивных маркеров активности заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Задачи исследования

1. Изучить и определить взаимосвязь между протяжённостью воспалительного процесса в толстой кишке и уровнем фекального кальпротектина.
2. Провести сравнительный анализ гомоцистеина у пациентов с воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта и определить у них риск развития сосудистых осложнений.

3. Изучить прогностическую ценность неинвазивных маркеров-гомоцистеина, ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α , фекального кальпротектина в качестве активности воспалительного процесса.
4. Установить уровень фекального кальпротектина в качестве показателя приближающегося обострения, ремиссии воспалительных заболеваний кишечника.
5. Определить уровень изучаемых неинвазивных маркеров в качестве клиничко-эндоскопической ремиссии.

Научная новизна исследования

Установлено, что у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника имеется взаимосвязь между объёмом поражения толстой кишки, степенью активности воспалительного процесса и уровнем фекального кальпротектина.

Установлена концентрация уровня ФК при отсутствии специфических поражений у пациентов с язвенным колитом, болезнью Крона и функциональной патологией кишечника. Показано, что уровень ФК коррелирует с объёмом поражения толстой кишки, степенью эндоскопической активности и морфологической диагностикой заболевания.

Показана высокая диагностическая значимость неинвазивных маркеров воспалительного процесса у пациентов с различными нозологическими формами патологии желудочно-кишечного тракта.

В оценке клинической активности у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта использован метод определения уровня фекального кальпротектина в кале, показана высокая диагностическая значимость данного метода в оценке активности воспалительного процесса в толстой кишке.

Продемонстрировано использование в комплексном лечении рецидива и в поддерживающей терапии неинвазивного метода активности воспаления

в толстой кишке, что позволило существенно повысить эффективность стандартной терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У подавляющего большинства пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника выявляются нарушения слизистой оболочки толстой кишки. Уровень фекального кальпротектина пропорционален протяжённости и активности воспалительного процесса в толстой кишке.
2. Выраженность неинвазивных маркеров у пациентов с патологией органов желудочно-кишечного тракта зависит от степени активности процесса и выраженности воспаления.
3. Использование в комплексной терапии неинвазивных маркеров приводит к существенному экономическому снижению диагностического исследования и повышению эффективности поддерживающей терапии заболевания.

Реализация и внедрение полученных результатов работы

Результаты исследования внедрены в практику работы отделений БУЗ ВО ГКБ №20, отделения терапии АНО ЦКБ Святителя Алексия г. Москва. Данные работы используются в учебном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней и терапии ИДПО ФГБОУ ВПО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации были обсуждены на совместном заседании кафедр пропедевтики внутренних болезней и терапии ИДПО ФГБОУ ВПО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко. Материалы диссертации доложены на конкурсе молодых учёных ВОКБ №1 (2011г., 2012г.), XVIII съезде научного общества гастроэнтерологов России (2012 г).

Публикации

Материалы диссертации отражены в 9 научных публикациях и материалах научно-практических конференций, 3 из которых в издании, рекомендованном ВАК.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из 7 глав, в которых представлены введение, обзор литературы, сведения о пациентах и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и библиография. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 1 рисунком. Библиографический указатель включает 268 работ. Из них на русском языке 154 источника и 114 работ на иностранных языках.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Лабораторно-инструментальные методы исследования органов желудочно-кишечного тракта

В то время как была проделана значительная работа в понимании этиологии и патогенеза воспалительного процесса в кишечнике продолжают исследования в разработке новых, эффективных и безопасных и относительно недорогих методов диагностики и лечения патологии желудочно-кишечного тракта [7].

Зачастую под маской микрососудистой дисфункции органов желудочно-кишечного тракта протекают более серьезные заболевания (язвенный колит, болезнь Крона, неопластические заболевания, лекарственное поражение, генетические синдромы) и часто происходит недооценка симптомов заболевания и принимаются недостаточные усилия и методы диагностики, которые помогают устранить и вовремя оценить характер поражения органа и системы [93,241].

Использование методических рекомендаций и дополнительных методов исследования возможно только в условиях специализированных лечебно-профилактических учреждений, а применение нетрадиционных методов лечения, зачастую небезопасно и может нести потенциальную угрозу для пациента [6,8].

Увеличение и интерес к проблеме микроциркуляторных нарушений в патофизиологии воспалительного процесса желудочно-кишечного кровотечения привел к открытию и использованию дорогостоящих исследований (компьютерная, магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия, эндосонография, ультразвуковое доплер-исследование), однако клинические симптомы пациентов с признаками желудочно-кишечного кровотечения способны изменяться в течение нескольких суток или даже часов и изменяются запускаемым иммунным каскадом [80].

За крайние 30 лет гастроэнтерология прошла через большой ряд

инновационных изменений, которые стимулировали специальность к революционному расширению, что зачастую связано с изменением частоты и распространенностью заболеваний, распределением в различных географических регионах, накоплением в популяции мутаций и воздействием окружающей среды, а также пониманием патогенеза отдельных нозологических форм и вопросов адекватной терапии [9,235].

Гастроэнтерология тесно связана с другими отраслями медицины: внутренние болезни, хирургия, онкология, патологическая анатомия, радиология и служит иллюстрацией прошлых и будущих инноваций в сфере здравоохранения с применением нового уровня технических возможностей [85,228].

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной прекрасно иллюстрирует события за крайнее десятилетие, путем определения физического, психологического и социального благополучия [44,145].

Сегодня летальность снизилась до минимальных цифр, а продолжительность жизни больного у вновь диагностированных пациентов мало отличается от показателей, ожидаемых в общей популяции [10].

Заболеваемость желудка и двенадцатиперстной кишки неуклонно росла на протяжении всего 19 века и достигла масштабов эпидемии в первой половине 20 века. С тех пор идеи и медицинские инновации привели к ранней диагностике и профилактическим мероприятиям в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и затронули такие характеристики как половое и географическое распределение [96,152]. Эти медицинские идеи включали несколько этапов: использование антацидов и H₂ – антагонистов гистамина, затем применение ингибиторов протонной помпы, открытие хеликобактерной терапии, использование диагностической и терапевтической эндоскопии, применение неинвазивных методов диагностики [105,225].

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки распространенное заболевание, с неуклонным ежегодным ростом числа

осложнений гастродуоденальных язв, которое потенциально опасно для пациента и приносит значительные экономические расходы [87, 151].

Несмотря на использование новых диагностических методов и эндоскопических мероприятий сохраняется высокий риск смертности 10-14 случаев смерти на 100000 человек в год [250]. В основном причина смертности возникает в невозможности стабилизации гемодинамических показателей, вследствие сопутствующей патологии пациента [267].

Исследователи считают возрастные изменения: возраст старше 75 лет, прием нестероидных противовоспалительных препаратов при патологии опорно-двигательной, сердечно-сосудистой системы, некоторые фоновые заболевания, курение и употребление алкоголя высокими факторами риска кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [153,221].

Дети и подростки наиболее часто поступают в отделение хирургии при кровотечении из дивертикула Меккеля, воспалительных заболеваниях кишечника и повреждения полипов (спонтанное кровотечение) [193,268].

Дивертикул Меккеля один из самых распространенных пороков развития тонкой кишки, заболеваемость в общей популяции находится в диапазоне 1-3% [204,211]. Приблизительно у 20% пациентов с установленным дивертикулом Меккеля клинические симптомы представлены обструкцией подвздошной кишки или рецидивирующими эпизодами кровотечения, самостоятельно повторяющимся или имеющими тенденцию к повторному возникновению [160,188].

Взрослые чаще поступают с кровотечением при дивертикулярной болезни, воспалительных заболеваниях кишечника или неопластических процессах тонкой или толстой кишки [206,258]. Дивертикулы толстой кишки обнаружены у 5 % пациентов моложе 50 лет, у 30-50% пациентов старше 70 лет. Риск кровотечения при дивертикулярной болезни составляет 20-25% случаев в общей популяции пациентов с данной патологией [167,215].

Желудочно-кишечное кровотечение представляют собой одну из сложных проблем современной гастроэнтерологии [83]. Клиническое

течение воспалительных заболеваний весьма неоднородно и зачастую непредсказуемо, с многократными осложнениями от петехиальных изменений слизистой оболочки до кишечной непроходимости с перфорацией или формированием свищей при воспалительных заболеваниях кишечника и необходимостью хирургического вмешательства [246].

Скрытое желудочно-кишечного кровотечения представляет собой кровотечение неизвестного происхождения, которое сохраняется или повторяется (с положительным результатом исследования кала на скрытую кровь, или видимым кровотечением и признаками железодефицитной анемии) при отрицательном результате эндоскопического исследования (гастро-колоноскопии) и дополнительных методах исследования (рентгенологическом исследовании тонкой кишки, капсульной эндоскопии) [173,174].

Причины неустановленного желудочно-кишечных кровотечений потенциально могут включать в себя любое поражение желудочно-кишечного тракта от ротовой полости до аноректальной зоны, которые могут возникнуть в любом отделе желудочно-кишечного тракта [158,226]. Причины неуточненного источника кровотечения представлены в таблице 1.

Основными критериями в выборе тактики при язвенных гастродуоденальных кровотечениях являются оценка степени тяжести кровопотери, эндоскопические признаки устойчивости гемостаза, локализация язвы и определение риска анестезии и операции [189].

Таблица 1

Основные причины желудочно-кишечного кровотечения

Орган поражения	Причины
Желудок	<p>поражение сосудов желудка и при портальной гипертензии</p> <p>язвы Дьюлафуа</p> <p>ангиодисплазия антрального отдела желудка</p> <p>артериовенозная мальформация</p>
Желчные пути	гемобилия (травма или желчные камни)
Поджелудочная железа	аневризма селезеночной артерии (кровотечение из протока поджелудочной железы)
Тонкая кишка	<p>поражение сосудов кишечника при портальной гипертензии</p> <p>новообразования</p> <p>болезнь Крона</p> <p>аортокишечные свищи</p> <p>дивертикул Меккеля</p> <p>полипоз</p> <p>поражение слизистой оболочки под действие НПВС</p>
Толстая кишка	<p>артериозная мальформация (ангиодисплазия)</p> <p>дивертикулы толстой кишки</p> <p>геморрой</p> <p>трещина анального сфинктера</p> <p>язвенный колит</p>

Классификацией эндоскопических признаков кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта подразумеваются признаки кровотечения и повреждения, которые являются источником повреждения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки [75,224]. Активность кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта представлена в таблице 2.

Эндоскопическая активность кровотечения в момент исследования позволяет оценить риск струйного или пульсирующего кровотечения, но не определяет общую клиническую ситуацию и оценку степени тяжести кровопотери [48].

Таблица 2

**Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта
[Forrest J.,1974]**

Активность кровотечения	Эндоскопические признаки
Forrest I a	Струйное артериальное кровотечение
Forrest I b	Кровотечение с медленным выделением крови
Forrest II	Тромб или видимый участок некровоточащего сосуда в дне язвы
Forrest III	Эрозии или язвы без признаков кровотечения

Использование инструментальных методов исследования с визуализацией анатомических особенностей и патологических изменений отделов желудочно-кишечного тракта зачастую необходимо для диагностики воспалительного процесса и обладает высокой чувствительностью и специфичностью [90].

Неинвазивные методы помогают преодолеть трудности диагностики, связанные с ограничением и инвазивностью исследования, изменяя подход к изучению патологии желудочно-кишечного кровотечения и прогнозированию вероятных осложнений с использованием индивидуального метода визуализации [106,181].

Будущее профилактической медицины постепенно становится полем интереса исследователей и практикующих врачей. Как было показано в исследовании, скрининг населения в возрасте от 50 до 75 лет снижает смертность, позволяя врачам определить ранний неопластический процесс, проведение адекватной терапии, прогнозирование риска рецидива, совершенствование техник и методик миниинвазивных вмешательств в любом отделе желудочно-кишечного тракта [89, 168].

Своевременное проведение современных диагностических методик приведет к уменьшению экономических затрат на лечение патологии желудочно-кишечного тракта и уменьшит риск распространения неопластических процессов, за исключением затрат на первичный скрининг при проведении лабораторно-инструментальной диагностики и гистологического исследования биоптатов [84,91].

Реализация превентивных мер затрагивает несколько дилемм в области экономических и социальных вопросов. Один из таких примеров, экономические затраты, связанные с диагностикой неопластического процесса [92,114]. Для ее решения необходимо решение нескольких вопросов: организационные - выделение группы риска, с последующей ежегодной диспансеризацией, обеспечение медицинских учреждений средствами современной диагностики, наличие высокоспециализированного медицинского персонала по выявлению пациентов с онконастороженностью и оценкой ранних клинических проявлений заболеваний [227].

1.2. Рентгенологические методы диагностики воспалительного процесса органов желудочно-кишечного тракта

Традиционные радиологические исследования сыграли решающую роль в течение многих лет и зарекомендовали себя как информативные методы диагностики исключения острого процесса и ранней диагностики уже существующих изменений органов желудочно-кишечного тракта, остающихся чрезвычайно привлекательными и относительно простыми для пациента [202].

В целом рентгенологические методы позволяют сделать важные дополнительные выводы при невозможности полного осмотра пораженного участка желудочно-кишечного тракта, ускорить диагностическую оценку и снизить затраты на диагностику. Однако, в последнее десятилетие отмечается значительный крен в пользу диагностических методов не связанных с лучевой нагрузкой (эндоскопические, ультразвуковые, магнитно-резонансная томография).

Обзорная полипозиционная рентгенография органов брюшной полости остается ведущим инструментальным методом при исследовании больных с клинической картиной «острого живота» [24,38].

На первом этапе диагностического поиска всегда начинают с обзорного снимка органов брюшной полости, его чувствительность для обнаружения важных поражений низкая, но позволяет выяснить причину «острого живота» и получить информацию о протяженности поражения кишечника, наличие кишечной непроходимости и обеспечить визуализацию патологических изменений (инфильтратов, абсцедирования, дилатации и перфорации) [95].

Рентгенограмма органов брюшной полости при невозможности проведения исследования в вертикальном положении дополняются право и левосторонними латерограммами. Латерограмма на левом боку позволяет выявить свободный газ в брюшной полости, оценить состояния правых

отделов толстой кишки, определить наличие кишечных чаш и более точно оценить протяженность супрастенотического расширения ободочной кишки при obturational непроходимости ободочной кишки [31].

Несмотря на то, что обзорная рентгенография остается важным диагностическим исследованием пациентов с патологией ЖКТ, более подробную информацию об изменении тонких деталей рельефа слизистой с визуализация мелких морфологических деталей пораженного органа возможно получить при использовании искусственного контрастирования органов [121].

К контрастным веществам, используемых в радиологии предъявляют следующие требования: контрастность, неспособность проникать в кровь, отсутствие токсичного воздействия, относительная дешевизна [192].

Рентгенологическое исследование с барием в сочетании с видеозаписью изображений может оказаться полезным при нормальной эндоскопической картине или атипичных, или неоднозначных результатах исследования, но все же имеет диагностические ограничения (токсический мегаколон, перфорация, бактеремия) [209].

В клинической практике метод двойного контрастирования и одномоментного двойного контрастирования по Welin остаются наиболее информативным и эффективным и рассматривается как стандартный метод рентгенологического исследования толстой кишки. Снимки выполняются в разных проекциях, после того как слизистую оболочку кишки покрывают слоем бариевой взвеси и нагнетают воздух в просвет кишки, в результате чего ее стенки растягиваются и становятся возможным детально исследовать слизистую оболочку [239].

Рентгенологические данные при двойном контрастном исследовании объективно отражают макроскопический вид слизистой оболочки толстой кишки с точностью 77-97%, который можно наблюдать при проведении колоноскопии [247].

Контрастные методы исследования прекрасно себя зарекомендовали в диагностике осложнений у оперированных больных с язвенным колитом, болезнью Крона и онкопатологией толстой кишки. Благодаря использованию контрастирования возможно определить несостоятельность анастомоза, наличие свищей, обструкцию пораженного сегмента [200].

Рентгенологическая симптоматика заболеваний различных органов желудочно-кишечного тракта сопровождается соответствующими функциональными и морфологическими изменениями и обуславливает характерную рентгенологическую семиотику [52].

Рентгенологическая симптоматика различной патологии пищеварительного тракта содержит следующие симптомы: сужение, расширение просвета органа, дефект наполнения, депо бария, изменение рельефа слизистой оболочки, нарушение эластичности стенки и перистальтики, нарушение положения–смещение, скопление газа и жидкости в кишечнике, свободный газ и (или) жидкость (кровь) в брюшной полости или забрюшинном пространстве, газ в стенке полого органа [102].

Трудность осмотра может быть связана с сочетанием сужения просвета кишечника, вызванного мышечной гипертрофией и неспособностью отличить отверстие дивертикула от истинного просвета и визуализацией мелких морфологических деталей рельефа слизистой оболочки тонкой или толстой кишки.

Тем не менее рентгенологические методы имеют ряд недостатков: во-первых, позволяют только косвенно обнаружить изменения в кишечнике, во-вторых, чувствительность обнаружения незначительных изменений слизистой оболочки более низко по сравнению с эндоскопическими методами осмотра, в-третьих, рентгенологическое воздействие на организм (прямое противопоказание у беременных и ограничение использования у детей).

Потенциальный вред от проведения рентгенологического исследования может превысить преимущества и информативность, полученные при диагностическом поиске.

В целом рентгенологические исследования диагностируют макроскопические изменения с точностью 77-97% [178].

Наличие стандартов, позволяющих определить мониторинг дозы, уже сейчас используемый в разных странах мира, позволит установить порог индивидуальной дозы и предупредить возможности повышения уровня облучения при использовании дополнительных методов исследования [264].

Одним из последних новшеств в визуализации пораженных участков желудочно-кишечного тракта, относительно простой для пациента и достаточно высокоинформативный является компьютерная томография-колонография, в литературе часто упоминается как виртуальная колоноскопия. Компьютерная томография-колонография является перспективным новым инструментом для скрининга патологии толстой кишки и контроля проводимой терапии [214].

Перед исследованием толстой кишки за 1-2 дня до проведения процедуры пациенту рекомендуют придерживаться бесшлаковой диеты и применение жидких питательных средств в течение 48 часов, прием перорально слабительных средства различного объема от 90 мл до 3 литров или очистительных клизм.

Контрастирование толстой кишки проводится при помощи сульфата бария высокой плотности или йодин-основанных контрастных компонентов, водорастворимых контрастных веществ, воздуха или внутривенного болюсного введения.

В отличие от обычной компьютерной томографии органов брюшной полости при которой используются различия в рентгеновском затухании между мягкими тканями, при компьютерной колонографии используется разница затухания между мягкими структурами поражения ткани и внутрикишечным воздухом.

Мультidetекторная компьютерная томография позволяет получить объемное изображение с шагом 2-5 мм, к сожалению, дает достаточно существенную лучевую нагрузку (7-15 mSV) [169].

Оценка КТ колонографии включает поиск подозрительных участков поражения толстой кишки и определение характеристики поражения с применением многоплоскостных реконструкций, виртуальной колоноскопии. Первичный поиск многоплоскостных реконструкций может быть достигнут с использованием либо 2-мерного (2D) или 3-мерного (3D) моделирования [171].

КТ-колонография позволяет детально исследовать петли кишечника, исследование незаменимо в обнаружении воспалительной и опухолевой кишечной патологии (свищ, абсцесс, флегмона), а также в определении внекишечных поражений (осмотр мезентериальных лимфатических узлов) [196].

От 2 до 5 % исследований колоноскопий в полном объеме не удается выполнить вследствие анатомических особенностей, выраженного болевого синдрома, опухолевого процесса, плохой подготовки, тем не менее осмотр проксимального отдела толстой кишки и скрининг колоректального рака должен быть осуществлен [230].

КТ колонография эффективна для оценки толстой кишки проксимальнее суженного участка толстой кишки вследствие толстокишечных стриктур, предыдущих оперативных вмешательств, воспалительных заболеваний кишечника или длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов [203].

Данный метод диагностики используется для необходимой оценки толстой кишки у взрослых пациентов с ранее неудачным проведением колоноскопии или наличии противопоказаний для проведения эндоскопических исследований.

На основе имеющихся в настоящее время данных, КТ колонография используется в качестве скрининга колоректального рака у взрослых

пациентов с отсутствием симптоматики или у пациентов, не желающих пройти другие условия первичного скрининга (колоноскопия, ирригоскопия, выполнение лабораторных исследований) значительно более рентабельным в качестве основного скринингового теста по сравнению с колоноскопией [201].

КТ колонография имеет мало противопоказаний, однако, она не должна выполняться среди пациентов, у которых существует риск перфорации, а также по причине острой кишечной обструкции [265].

КТ колонография не проводится пациентам, которым удалены полипы толстой кишки или взяты для гистологического исследования крупные образцы биопсии, из-за риска перфорации при раздувании воздухом толстой кишки [162].

1.3. Ультразвуковые методы диагностики воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта

Современная ультразвуковая диагностика пережила большое количество значимых событий, которые позволили активно стимулировать специальность и осуществлять революционный прогресс, связанный с неинвазивностью, безопасностью метода и низкими материальными затратами [69].

Ультразвуковые исследования (УЗИ) позволили использовать данный метод в качестве первичной диагностики воспалительного процесса, а также осуществлять динамическое наблюдение за активностью процесса без применения классических радиологических, эндоскопических методов [119].

В качестве метода диагностики ВЗК ультразвук позволяет получить информацию о перистальтике кишечника, изменение скорости кровотока, осуществить моделирование кишечной стенки и выявить на раннем этапе патологические изменения, осуществлять скрининг заболеваний желудочно-кишечного тракта при первичной диагностике [98.147].

К недостаткам метода можно отнести определенную зависимость от опыта и навыков оператора, особенностей характеристики аппарата, на котором проводится исследование и технические трудности выполнения исследования у тучных пациентов с избыточной массой тела, пациентов с метеоризмом или малоподвижным категориям граждан [88].

УЗИ остается незаменимым методом диагностики и последующего мониторинга и занимает одно из ведущих мест в мониторинге эффективности терапии и определения риска внекишечных осложнений [70].

Современные ультразвуковые аппараты используют датчики с более высокой частотой разрешения (5-12 МГц), позволяющие определить толщину стенки кишечника и выделить пять слоев толстой кишки:

- гиперэхогенная граница между полостью и слизистой оболочкой;
- гипозэхогенный мышечный слой слизистой оболочки;
- гиперэхогенная подслизистая оболочка;
- гипозэхогенная мышечная оболочка;
- гиперэхогенная наружная граница серозной оболочки [231].

Толщина кишечной стенки, регистрируемая при поперечном срезе, позволяет дифференцировать 5 слоев, которые отличаются друг от друга эхогенными свойствами и не соответствуют анатомическим особенностям строения [71].

При язвенном колите воспалительный процесс, как правило, поражает первые три слоя слизистой оболочки, при болезни Крона происходит утолщение, утрата структуры кишечной стенки, что свидетельствует о трансмуральном поражении [86].

К сожалению, определение утолщения кишечной стенки, особенно кольцевое, не в состоянии выявить поверхностные эрозии, но более глубокие язвы, разрушающие подслизистую оболочку, могут оказаться видимыми благодаря пузырькам воздуха в изъявлении и напрямую зависит от

локализации пораженного сегмента и профессионализма специалиста, выполняющего диагностическое исследование [186].

С другой стороны, определение толщины кишечной стенки может быть затруднено у пациентов с избыточной массой тела, ввиду низкой компрессии датчика и выраженным метеоризмом, поэтому необходим систематический анализ и осмотр нижних отделов живота с контролем подозрительного отдела или сегмента толстой кишки [68].

В отдельных случаях адекватный осмотр всех слоев кишечника с постепенной компрессией брюшной полости возможен с помощью стандартного датчика 3,75 МГц [20].

Для дифференциальной диагностики и более детального осмотра сегмента толстой кишки и получения истинной картины слоев кишечной стенки используется трансректальное ультразвуковое исследование с контрастированием толстой кишки физиологическим раствором от 200 до 1500 мл и обеспечивающим адекватную визуализацию и топическую оценку стенки толстой кишки [122].

Однако, данный метод не столь популярен у специалистов и пациентов в связи с дискомфортом (удержание жидкости в толстой кишке) и невозможностью адекватного осмотра у пациентов со сниженным тонусом толстой кишки и запирающей функцией анального сфинктера [39].

Доплеровское исследование способно визуализировать гиперемия слизистой оболочки, что свидетельствует о наличие активного воспалительного процесса. Изменение скорости кровотока и объема кровотока в верхней и нижней мезентериальной артерии указывает на воспалительный процесс и помогает в динамическом наблюдении при проведении лечебных мероприятий.

Роль ультразвукового исследования с применением контрастных веществ в настоящее время не столь популярно, вследствие высокой стоимости контрастных препаратов и привлечения для проведения исследования специалистов анестезиологов-реаниматологов. Вероятнее всего

данный метод останется непопулярным и не заменит стандартное ультразвуковое исследование в рутинной практике специалистов ультразвуковой диагностики [262].

Эндосонография верхних отделов желудочно-кишечного тракта имеет некоторые преимущества, по сравнению с методами оценки толстой кишки (трансректальное УЗИ, перианальное УЗИ). Эндосонографический метод позволяет оценить толщину слизистой оболочки и определить глубину инвазивного поражения, а также значительно превосходит магнитно-резонансную томографию и компьютерную томографию в диагностике свищей, свищевых ходов или микроабсцессов толстой кишки [67].

Трансректальные и перианальные ультразвуковые методы исследования имеют некоторые ограничения: осмотр дистального сегмента толстой кишки, выраженный болевой синдром при стенозе, технические трудности у тучных пациентов и неподвижных больных.

Благодаря ультразвуковой диагностике удается визуализировать все слои слизистой оболочки, оценить глубину поражения и оценить наличие свищевых ходов, инфильтрацию в соседние органы [66].

В качестве контрастного вещества, усиливающего визуализацию и повышающем эффективность диагностического поиска, применяют перекись водорода [26].

Выраженные ультразвуковые изменения толстой кишки могут визуализироваться у 80-90% пациентов с болезнью Крона. Ультразвуковые методы диагностики обладают большим диагностическим поиском при ВЗК на поздних стадиях, когда изменения слизистой оболочки позволяют с уверенностью говорить о поражении кишечника и остаются удобным диагностическим методом скрининга и доступным методом мониторинга [130].

1.4. Современные эндоскопические методы диагностики воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта

Эндоскопические исследования играют существенную роль в определении нозологической формы заболевания, диагностике воспалительного процесса, протяженности поражения участка, оценке лечения и скрининговом наблюдении [244].

Эндоскопические методы исследования в организации массового скрининга предложены национальными органами здравоохранения и занимают одну из ведущих мест и выполняются в отношении пациентов с ранее установленной органической или функциональной патологией органов желудочно-кишечного тракта, подозрительными участками при ранее проведенном эндоскопическом исследовании и имеющим генетическую онконастороженность [194].

Современные подходы к организации и проведению эндоскопических исследований направлены на раннюю диагностику воспалительных заболеваний и предраковой патологии с использованием специальных методик [21, 185].

К современным методам эндоскопической диагностики патологии желудочно-кишечного тракта относятся:

1. стандартная фиброэндоскопия или видеоэндоскопия;
2. эндоскопия с высоким разрешением (HRE);
3. хромоэндоскопия ;
4. узкоспектральная видеоэндоскопия (NBI);
5. увеличительная видеоэндоскопия;
6. ригидная контактная микроэндоскопия;
7. инфракрасная эндоскопия;
8. оптическая;
9. эндоскопическая оптическая когерентная томография;
10. аутофлуоресцентная фиброэндоскопия и видеоэндоскопия;
11. флуоресцентная;

12. локальная флуоресцентная спектроскопия

Стандартная эндоскопия и эндоскопия с высоким разрешением позволяют определить особенности слизистой оболочки: цвета, рельефа слизистой оболочки, наличия дисплазии, полипов, дивертикулов, эрозий, язвенного процесса, врожденных аномалий развития [187, 216].

Хромозэндоскопия с контрастирующими красителями (метиленовой синьки, индигокармин, фиолетового кристаллического) помогает детально определить границы очагов кишечной метаплазии, дисплазии и неопластического процесса [195, 242].

Узкоспектральная эндоскопия основана на использовании узкой полосы синего (415 нм) и зеленого (540 нм) света, попадающего в полосу поглощения гемоглобина. Исследование позволяет визуализировать капилляры и венулы в поверхностном слое слизистой оболочки, оценить воспалительный процесс за счет усиления кровотока в зоне воспалительного процесса и выявить участки неоплазии [157].

Kudo и соавторы предложили классификационную систему структурных изменений ямочного рисунка при использовании в практике увеличительной и NBI эндоскопии [176]. Они выделили 5 типов изменения:

1. Округлое вдавливание;
2. Астериодные (звездчатые) ямки;
3. 3L- крупное тубулярное или округлое вдавливание; 3S- мелкое тубулярное или округлое вдавливание;
4. Древовидное или извилистое
5. Неструктурированное.

Контактная микроэндоскопия с применением метиленового синего позволяет изучать клетки покровного эпителия, проводить диагностику хронического воспаления, выявить плоские диспластические изменения и неопластический процесс с активностью микрососудистой сети [243].

Эндо-цитоскопическая система с увеличением в 450 и 1100 раз позволяет проводить морфологическое исследование сомнительных участков

слизистой оболочки и определять границы неоплатического процесса непосредственно перед эндоскопическим микроскопическим вмешательством [180].

Оптическая инфракрасная спектроскопия с определением концентрации кислорода в ткани характеризует очаговую гипоксию ткани с нарушением пролиферативной активности и изменением кровотока в микрососудистой сети, позволяет оценить оксигенацию участков слизистой оболочки, подозрительных в наличие неоплатического процесса [161, 249].

Флуоресцентная эндомикроскопия позволяет определять в слизистой оболочке биологические молекулы - флуорохромы, интенсивность собственной флуоресценции в очагах неоплатического процесса значительно меньше, чем флуоресценция в нормальной ткани. Интенсивность аутофлуоресценции напрямую зависит от толщины эпителия, позволяет выявить очаг патологического процесса и высказать предположение о злокачественности процесса [238].

Одним из методов, оценивающим активность и воспалительный процесс, позволяющим оценить время транзита, рН, температуру в различных отделах желудочно-кишечного тракта, используемым в амбулаторных условиях, значительно превосходящих другие методы исследования является капсульная эндоскопия [245].

Беспроводные капсулы, разрабатываемые разными странами и производителями способны измерять время транзита капсулы, температуру (в диапазоне от 25-49 С), рН (в диапазоне 0.05-9.0) и давление (в диапазоне 0-350 мм рт.ст.) в среде, прилегающей к датчикам и оснащена миниатюрной, инкапсулированной видеокамерой [164].

В настоящее время, основными показаниями для проведения капсульной эндоскопии являются пациенты с неуточненным диагнозом желудочно-кишечное кровотечение неясного генеза и исследование тонкой кишки (генетические, аутоиммунные заболевания), болезнь Крона [210].

Внешнее портативное устройство, которые выдаются каждому пациенту должно находиться в пределах 1,5 метра от передней брюшной стенки, чтобы уменьшить вероятность потери данных при прохождении капсулы через отделы желудочно - кишечного тракта [198].

Влияет на ослабевания сигнала наличие избыточного количества подкожно-жировой клетчатки индекс массы тела более 35 кг/м², избыточное газообразование в кишечнике и малоподвижный образ жизни [175].

Для уменьшения ослабевания сигнала рекомендуется в течение первых 6 часов держать портативное записывающее устройство рядом с передней брюшной стенкой.

Существуют определенные противопоказания для проведения капсульной эндоскопии: повреждение, стриктуры пищевода, ахалазия кардии, акт нарушения глотания, послеоперационный процесс на всех сегментах желудочно- кишечного тракта, дивертикулярная болезнь, болезнь Крона, наличие кардиостимулятора [263].

Капсульная эндоскопия остается высокоинформативным методом, позволяющим оценить на раннем этапе нарушения со стороны органов желудочно - кишечного тракта, но с достаточно высокой стоимостью исследования и используется в пределах высокоспециализированных медицинских центров и профильных лечебно-профилактических учреждениях.

1.5. Неинвазивные маркеры активности воспалительного процесса

Актуальный вопросом современной медицины является поиск новых методов диагностики, которые позволят без специальной подготовки пациента к исследованию с минимальным риском для здоровья больного и низкой финансовой стоимостью оценить активность воспалительного процесса [81].

Неинвазивная оценка активности воспалительного процесса в кишечнике используется для дифференциальной диагностики заболеваний,

определения активности, тяжести воспалительного процесса и позволяет в качестве диагностического вспомогательного средства получить объективную оценку состояния поврежденного органа [41, 213].

Для определения активности воспалительного процесса были предложены различные биомаркеры, с потенциальным клиническим проявлением, но чувствительность и специфичность каждого из них остается изучаемой проблемой [107].

Комплексное сочетание биомаркеров наиболее полезно для прогнозирования или определения клинической активности заболевания и должно быть подтверждено дополнительными инструментальными методами диагностики [82].

Одним из таких маркеров, который может быть рекомендован в качестве скринингового теста для населения в целом остается скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Скорость оседания эритроцитов служит достаточно простым маркером клинической активности у пациентов с ВЗК [236].

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) указывает скорость миграции эритроцитов в плазме, это зависит от концентрации плазмы, уровня белка, липидов и размера эритроцитов [251].

Однако, этот показатель существенно изменяется у больных с анемией, острой кровопотерей и активным воспалительным процессом. СОЭ малоприспособленный показатель контроля терапии из-за медленных сроков снижения уровня по сравнению с С-реактивным белком (СРБ) [253].

Общепризнанным маркером активности воспалительного процесса, состоящим из 5 компонентов субъединиц с молекулярной массой 21- 23 КДа является С-реактивный белок семейства пентраксинов [223].

СРБ у здоровых людей редко увеличен более уровня 1 мг/л, при этом резко увеличен доходя до 250-400 мг/л при остром воспалении, которое активизируется ИЛ-6 и сходные с ним по действию цитокинами (ИЛ-11,

онкостатином и др.), IL-1В и фактором некроза опухоли ФНО-α и глюкокортикоидами [191].

Уровень СРБ от 10 до 40 мг/л указывает на хроническое воспаление или вирусную инфекцию. Период полураспада СРБ довольно короткий (19 ч), поэтому этот маркер неустойчив и быстро растет и резко уменьшается при остром воспалении, приеме лекарственных препаратов, хирургическом вмешательстве [266].

Сверхчувствительность уровня СРБ значительно коррелирует с болезнью Крона по сравнению с язвенным колитом и одинаково применим для детей и взрослых, хотя механизм остается до конца не изучен [232].

Определение уровня сверхчувствительного СРБ бесполезно при приеме глюкокортикоидной терапии, иммуномодулирующей и иммуносупрессивной терапии и нормальном уровне СРБ [112].

Одним из таких методов диагностики, обладающим высокой чувствительностью и специфичностью для прогнозирования рецидивов язвенного колита и болезни Крона является количественное определение уровня фекального кальпротектина.

Кальпротектин – это кальций-цинк связанный белок активной фазы с молекулярной массой 36 КДа, также называется MRP 8/14 или S100A8/A9, определяемый во всех клетках и тканях организма [156].

Кальпротектин составляет 60% белков цитоплазмы, нейтрофильных гранулоцитов и содержит одну легкую и две тяжелые полипептидные цепочки [197].

Измеренные уровни фекального кальпротектина хорошо коррелируют с уровнем лейкоцитов, мечеными радиоактивными изотопами, используемых для оценки течения воспалительных заболеваний кишечника [222].

Кальпротектин экспрессируется в миелоцитах, метамиелоцитах, палочко- и сегментоядерных нейтрофилах, что подтверждено при исследовании крови доноров и гематологических больных.

Кальпротектин обладает ингибирующим антибактериальным эффектом, сопоставимым с минимальным ингибирующим действием антибактериальных препаратов, связан с наличием цинка в белковой структуре [229].

Уровень плазменного кальпротектина значительно увеличивается до 40 раз при инфекционных и воспалительных заболеваниях и имеет определенную связь с клинической активностью воспалительных заболеваний кишечника. Уровень плазменного кальпротектина подвергается действию протеолитических ферментов и не является более информативным по сравнению с уровнем фекального кальпротектина [260].

Концентрация фекального кальпротектина напрямую зависит от нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки кишечника и имеет прямую связь с активностью воспалительного процесса [252].

Количественное определение кишечного воспаления можно оценить с помощью меченных изотопами фагоцитов [94]. Лейкоцитарная сцинтиграфия может быть выполнена с меченных лейкоцитов ^{111}In $^{99\text{m}}\text{Tc}$, но, чтобы локализовать активные изменения в кишечнике одновременно требуется сканирование гамма камерой [217].

Потеря плазменного альбумина хорошо коррелирует с эндоскопическими признаками активности воспалительных заболеваний кишечника и распространенностью патологического процесса. Потеря белка в период ремиссии $0,79\pm 0,89\%$, умеренной $4,02\pm 0,65\%$, выраженной активности $-8,21\pm 1,46\%$ [103].

Мета-анализ в том числе 30 перспективных исследований подтверждает, что чувствительность и специфичность фекального кальпротектина может составить до 95%. Точность кальпротектина при сравнении с эндоскопической активностью выше у детей, чем у взрослых.

Точность ФК для диагностики ВЗК представляется более высокой по сравнению с серологическими маркерами СОЭ СРБ, p-ANCA, ASCA. Чувствительность СОЭ находится в диапазоне 18-52%, специфичность 78-

100%. Чувствительность СРБ находится в диапазоне 35-40%, специфичность 78-100%. Для диагностики язвенного колита p-ANCA обладают чувствительностью 55%, специфичностью 89%. Для диагностики болезни Крона ASCA обладает чувствительностью 55%, специфичностью 93% [255].

Уровень ФК значительно выше при тотальном поражении толстой кишки, чем при активном воспалении в подвздошной кишке при БК и дистальном и субтотальном поражении при ЯК [16].

Roseth с соавторами показал, что уровень фекального кальпротектина коррелирует с активным воспалением при эндоскопическом исследовании и состоянием слизистой оболочки толстой кишки при лечении [234].

Исследование показывает, что уровень кальпротектина более 100 мкг/г может быть показанием для проведения капсульной эндоскопии и нет необходимости в капсульной эндоскопии при уровне ФК < 100 мкг/г [183].

Мета-анализ активности фекального кальпротектина у пациентов с ВЗК в состоянии ремиссии показывает, что чувствительность и специфичность при прогнозировании рецидива являются 78% и 73% соответственно.

Фекальный кальпротектин может быть высокочувствительным методом обнаружения ВЗК, обладая высокой чувствительностью и специфичностью, однако есть вероятность у некоторых пациентов ложного положительного ответа, если уровень кальпротектина значительно мал. В большинстве случаев, отрицательные значения кальпротектина или значения в пределах референтных значений, позволят сократить необходимость проведения инвазивных исследований, тем самым избавляя большинство людей с синдромом раздраженного кишечника или функциональной патологией от инструментальных исследований [261].

Лактоферрин – железосвязывающий белок, является составной частью нейтрофильных гранулоцитов и активируется при остром воспалении.

Фекальный лактоферрин значительно увеличивает при инфильтрации нейтрофилов в кишечном тракте [219]. Он устойчив в течение 5 дней в кале при транспортировке в замороженном состоянии. Диагностическая точность лактоферрина у пациентов с ВЗК может достигать до 80%, схож с уровнем фекального кальпротектина, чувствительность и специфичность неинвазивного метода 86% и 100% соответственно [199].

Использование качественно нового биомаркера S100A12, могло бы полностью удовлетворить требованиям: высокой чувствительностью и специфичностью, простой забор и исполнение, невысокая стоимость [257]. S100A12 является членом S100 кальция - связывающий белков, активируемый внеклеточно и похож на белки S100A8 и S100A9 [207]. S100A12 участвует в воспалительном процессе, активно стимулирует провоспалительные цитокины [218]. Маркер стабилен в течение 7 дней при комнатной температуре и возрастает при воспалительных заболеваниях: артрозо-артриты, болезнь Кавасаки [212]. Ранняя диагностика и контроль активности воспаления довольно важен для педиатрии, что позволяет на ранних сроках заболевания избежать долгосрочных или краткосрочных осложнений [79].

Чувствительность и специфичность фекального биомаркера S100A12 может составить до 86% и 96% соответственно, она выше, чем у фекального кальпротектина [208]. Другое исследование также показывает, что S100A12 более информативен, чем фекальный кальпротектин, его чувствительность при БК и ЯК составляют 81% и 91% соответственно и специфичность 100% в обеих группах [177]. Фекальный биомаркер S100A12 также повышается у пациентов с бактериальными, вирусными энтеритами. Фекальный S100A12 активно коррелирует с выраженным воспалительным процессом в кишечнике и обладает более высокой чувствительностью, чем фекальный кальпротектин или другие биомаркеры [184].

Foell и соавторы показали, что S100A12 активируется в сыворотке пациентов с ЯК и БК и существует прямая корреляция с активностью

заболевания и клиническими проявлениями. Исследования также показывают, уровень фекального S100A12 уменьшается при лечении противовоспалительными препаратами, предполагая, что этот маркер может отражать реакцию медикаментозного лечения и динамического наблюдения за клиническими проявлениями при длительной терапии. S100A12 позволяет оценить восстановление слизистой оболочки и на ранних этапах охарактеризовать воспалительный процесс, инвазивные и дорогостоящие методы обследования могут быть заменены менее дорогостоящим неинвазивным маркером [233].

Исследование уровня фекальных диагностических тестов при воспалительных заболеваниях кишечника позволяет проводить дифференциальную диагностику пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника или синдромом раздраженного кишечника, что является важным скринингом в гастроэнтерологии при исследовании хронической диареи, без признаков ректального кровотечения у пациентов в возрасте до 60 лет [182,12].

Продолжается изучение роли цитокинов, выполняющих про- и противовоспалительную функцию по активной регуляции межклеточных взаимодействий [72].

Цитокины играют важную роль при диагностике воспалительных заболеваний кишечника, что было неоднократно продемонстрировано эффективностью антицитокиновой терапии [77].

Большинство стратегий воспалительных заболеваний должно быть сосредоточено на восстановлении иммунной толерантности к аутоантигенам или активации супрессорной активности Т-лимфоцитов с использованием иммуносупрессивных препаратов [97].

При одновременной активации иммунных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки, провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNF) стимулируют кишечный эпителий и макрофаги к выработке хемокинов, привлекающих в зону контакта лейкоцитов [60].

TNF представлен двумя родственными цитокинами – α - β , включающим следующие биологические свойства: возбуждение секреции хемокинов кишечным эпителием и инициация апоптоза эпителия и индукцией экспрессии цитокинов и хемокинов эндотелиальными клетками с активной продукцией молекул адгезии [256].

TNF играет ключевую роль в иммунном ответе слизистой оболочки кишечника, приводя к избыточному воспалительному процессу за счет активации мРНК, высокого уровня белка в кровотоке, тканевых образцах, фекалиях [61].

Доказано снижение активности воспалительного процесса и резкое улучшение состояния пациентов на фоне терапии химерными моноклональными антителами к TNF, схожий эффект был достигнут применением талидонидом- синтетическим ингибитором TNF [46].

Воспалительные заболевания кишечника тесно связаны с дисбалансом Th1-Th2 иммунного ответа. Одним из Th2 поляризирующих цитокинов, производных CD4+ T- клеток является IL-4, который активно подавляет секрецию синтазы NO в участках слизистой оболочки кишечника, при активации провоспалительных цитокинов [50].

IL-4 опосредует барьерную эпителиальную функцию и повышает секрецию гистамина, лейкотриена C4 и IL-5, совместно с активными факторами стволовых клеток [129].

Одним из важных хемокинов, участвующих в мукозальном воспалении, регулирующим продвижение лейкоцитарных клеток в кишечнике, обеспечивающим адгезию к эндотелиальной выстилке кровеносных сосудов и осуществляющим миграцию в слизистую оболочку толстой кишки является IL-8 [131].

IL-8 активно синтезируется поляризованными эпителиальными клетками в ответ на активную стимуляцию слизистой оболочки бактериями или вирусными компонентами, а также при активации IL-1, TNF.

Распределение хемокина имеет распространение от диффузного при язвенном колите, до сегментарного при болезни Крона и имеет прямую связь с гистологическими различиями при нозологиях [163].

В настоящее время доказано, что IL-8 активно коррелирует с тяжестью и активностью воспалительных заболеваний кишечника и имеет перекрестное реагирование с острым и хроническим воспалительным процессом, особенно при язвенном колите [28].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Согласно поставленным задачам нами было обследовано 250 пациентов, однако в исследование из них включено 134 пациента с хроническим панкреатитом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенным колитом и болезнью Крона, находившихся на лечении в Воронежской областной клинической больнице №1 в период с 2010 – 2014 годы. В исследование была включена группа здоровых пациентов, без ранее диагностируемой органической и функциональной патологии ЖКТ и отсутствием аутоиммунного процесса любого органа или системы органов.

49,1% пациентов (56 человек) составили мужчины, 50,9% (58 человек) – женщины. Средний возраст обследуемых лиц составил $47,6 \pm 3,4$ года.

Все пациенты были информированы о целях и задачах проводимой работы. Обследование, дальнейшее наблюдение и лечение осуществлялось с использованием принципа информированного согласия.

У пациентов были изучены анамнестические, клинические, лабораторно-биохимические, рентгенологические, эндоскопические данные заболеваний, морфологическое исследование биоптатов из неизмененных участков и подозрительных участков желудочно-кишечного тракта.

При отборе пациентов с болезнью Крона использовали следующие критерии включения: 1) наличие болезни Крона, подтвержденное гистологическим исследованием биоптатов и положительными антителами крови ASCA (Anti *Saccharomyces cerevisiae*); 2) локализация процесса в толстой кишке, илеоцекальном отделе, терминальном отделе подвздошной кишки; 3) воспалительно-инфильтративная, структурно-образующая форма заболевания; 4) отсутствие сопутствующих заболеваний и ментальных нарушений, препятствующих обследованию и требующих дополнительной

терапии; 5) подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись: 1) формирование кишечно-кожных, ректо-вагинальных, перианальных свищей; 2) наличие кишечной обструкции различной степени выраженности, абдоминальных инфильтратов или абсцессов; 3) лихорадка; 4) наличие осложнений (токсическая дилатация толстой кишки; перфорация толстой кишки; кишечное кровотечение; сепсис) 4) наличие злокачественных опухолей любой локализации в настоящее время.

При отборе пациентов с язвенным колитом использовали критерии включения: 1) наличие язвенного колита; 2) отсутствие сопутствующих заболеваний и ментальных нарушений, препятствующих обследованию и требующих дополнительной терапии; 3) подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись: 1) тяжелое течение язвенного колита, прием пациентами селективных иммунодепрессантов, проведение химио-лучевой терапии; 2) наличие кровотечений из верхних отделов ЖКТ; 3) наличие осложнений (токсическая дилатация толстой кишки; перфорация толстой кишки; кишечное кровотечение; сепсис; стриктуры и стенозы толстой кишки; воспалительные полипы толстой кишки; тромбозы и тромбоэмболии; рак толстой кишки) и тяжёлых системных поражений, требующих дополнительной терапии; 4) наличие злокачественных опухолей любой локализации в настоящее время.

При отборе пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки были использованы следующие критерии включения: 1) наличие язвенного дефекта малого (0,5 см.) и среднего размера (0,6-2,0 см.); 2) язвы желудка (кардиального, субкардиального отдела, тела желудка, антрального отдела, пилорического канала), двенадцатиперстной кишки (луковицы, субкардиального отдела).

Критериями исключения являлись: 1) большие (2-3 см.) и гиганские язвы (более 3 см.); 2) наличие осложнений язвенной болезни (кровотечение, прободение, пенетрация).

Распределение пациентов по полу и возрасту представлены в таблице 3.

Таблица 3

Распределение пациентов по полу и возрасту

Возраст (лет)	Женщины n=58	Мужчины n=56	Всего пациентов	
			Количество	%
16-20	1	2	3	2,7
21-30	8	10	18	15,8
31-40	5	12	17	14,9
41-50	16	8	24	21
51-60	17	10	27	23,7
61-70	6	7	13	11,4
71-80	4	6	10	8,8
81-90	1	1	2	1,7
ВСЕГО	58	56	114	100

Как видно из представленных данных, соотношение мужчин и женщин было примерно одинаковым, наибольший процент пациентов (24%) приходился на возраст 51-60 лет, что соответствует данным литературы [139].

2.2. Методика обследования пациентов

Все пациенты, согласившиеся принять участие в исследование не лечились в течение последних 6 месяцев. Тактика ведения, обследования и лечения пациентов зависела от активности заболеваний, определяемой клинико–лабораторными характеристиками и гистологического исследования биоптатов, получаемых при биопсии.

В каждом случае диагноз язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и воспалительные заболевания кишечника был

подтвержден данными гистологического исследования биоптата верхних или нижних отделов желудочно-кишечного тракта и неинвазивными маркерами активности воспалительного процесса (гомоцистеин, ИЛ-4, ИЛ-8, α – ФНО, кальпротектин).

Неинвазивные маркеры активности воспалительного процесса были использованы для стандартизации методов оценки и уменьшения субъективизма, квалификация специалиста-морфолога, а также для определения показаний к терапии.

Кроме того, неравномерность поражения слизистой оболочки кишечника и подслизистого слоя часто приводит к диагностическим ошибкам, обусловленным неправильным выбором точки для биопсии, а эндоскопические параметры нередко разнятся у разных специалистов.

Ни один из участников исследования не получал препараты, обладающих гепато-нефротоксичностью или влияющих на функцию сердечно-сосудистой и нервной системы.

Исследование пациентов включало анализ клинической картины, стандартные лабораторные методы исследования, определение сывороточных маркеров воспаления

2.3. Клинические методы исследования

После одобрения локальным этическим комитетом и получения согласия на участие в исследовании пациенты в зависимости от нозологии были распределены на пять нозологических групп: с хроническим панкреатитом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенным колитом и болезнью Крона, группа здоровых пациентов без органической и функциональной патологии. Пациенты с изучаемыми нозологиями обследовались по единой программе, включающей клинико-эндоскопические, лабораторные исследования.

Клинические данные заносились в специально разработанную индивидуальную карту.

Клиническое обследование пациентов включало анализ жалоб, анамнестических данных, общее клиническое обследование (осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация), осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки.

В первую группу (n=25) внесены пациенты с установленным диагнозом хронический панкреатит, с учетом полиэтиологичности, характера клинического течения и осложнений. Диагноз хронический панкреатит устанавливали согласно МКБ-10, дополненной международной классификацией. Согласно международной классификации TIGAR-O выделяли: токсико-метаболический, идиопатический, наследственный, аутоиммунный, рецидивирующий и тяжелый, обструктивный панкреатит.

Методы лабораторной диагностики были представлены клиническим анализом крови; биохимическими пробами, включающими определение альбумина, общего белка, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, фракций билирубина, глюкозы, железа, натрия, калия, кальция, креатинина, холестерина, С реактивного протеина, гомоцистеина.

Определение содержания гемоглобина крови проводилось на микрофотометре с метциангемоглобином. Содержание калия, натрия, магния, хлоридов крови определялось на плазменном фотометре отдельно в плазме и эритроцитах. Содержание общего белка крови определялось рефрактометрическим способом, белковых фракций – методом электрофореза на бумаге. Содержание билирубина измерялось по Ендрашику, уровень СОЭ по Вестегрену. ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α определялись при помощи набора реагентов для иммуноферментного анализа в сыворотке крови человека. Исследование мочи выполнялось по общепринятым методикам. При изучении копрограммы осуществлялось макроскопическое, микроскопическое, химическое исследование и наличие примеси слизи и глистных инвазий.

Для диагностики скрытых кровотечений из любого отдела ЖКТ осуществлялось исследование кала с применением реакции Грегерсена с предварительной отменой железосодержащих препаратов, аскорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты и противовоспалительных препаратов.

Эндоскопические методы диагностики включали проведение гастроскопии с определением экспресс теста на наличие *Helicobacter pylori* и ультразвуковым исследованием органов брюшной полости с исследованием периферических лимфатических узлов.

Вторую группу составляли пациенты с установленным диагнозом язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (n=22). Диагноз язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖДПК) устанавливали согласно МКБ-10. С точки зрения нозологической самостоятельности выделяли язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от локализации язвенного процесса, количеству язвенных поражений, стадии и течение заболевания и наличия осложнений.

Методы лабораторной диагностики были представлены клиническим анализом крови; биохимическими пробами, включающими определение альбумина, общего белка, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, фракций билирубина, глюкозы, железа, натрия, калия, кальция, креатинина, холестерина, С реактивного протеина, гомоцистеина.

Определение содержания гемоглобина крови проводилось на микрофотометре с метциангемоглобином. Содержание калия, натрия, магния, хлоридов крови определялось на плазменном фотометре отдельно в плазме и эритроцитах. Содержание общего белка крови определялось рефрактометрическим способом, белковых фракций – методом электрофореза на бумаге. Содержание билирубина измерялось по Ендрашику, уровень СОЭ по Вестегрену. ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α определялись при помощи набора реагентов для иммуноферментного анализа в сыворотке

крови человека. Исследование мочи выполнялось по общепринятым методикам. При изучении копрограммы осуществлялось макроскопическое, микроскопическое, химическое исследование. Для диагностики скрытых кровотечений из любого отдела ЖКТ осуществлялось исследование кала с применением реакции Грегерсена с предварительной отменой железосодержащих препаратов, аскорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты.

Эндоскопические методы диагностики включали проведение гастроскопии с определением экспресс теста на наличие *Helicobacter pylori* и гистологическим исследованием материала из зоны повреждения и дальнейшим гистологическим исследованием. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости осуществлялось совместно с регионарными лимфатическими узлами и осуществлялось строго в утренние часы и натощак.

Третью группу (n=48) составляли пациенты с установленным диагнозом язвенный колит. Диагноз язвенного колита (ЯК) устанавливали согласно МКБ- 10 с учетом рекомендаций Европейского доказательного Консенсуса по диагностике и лечению язвенного колита.

Методы лабораторной диагностики были представлены клиническим анализом крови; биохимическими пробами, включающими определение альбумина, общего белка, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, фракций билирубина, глюкозы, железа, натрия, калия, кальция, креатинина, холестерина, С реактивного протеина, гомоцистеина.

Определение содержания гемоглобина крови проводилось на микрофотометре с метциангемоглобином. Содержание калия, натрия, магния, хлоридов крови определялось на плазменном фотометре отдельно в плазме и эритроцитах. Содержание общего белка крови определялось рефрактометрическим способом, белковых фракций – методом электрофореза на бумаге. Содержание билирубина измерялось по

Ендрашику, уровень СОЭ по Вестегрену. ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α определялись при помощи набора реагентов для иммуноферментного анализа в сыворотке крови человека. Исследование мочи выполнялось по общепринятым методикам. При изучении копрограммы осуществлялось макроскопическое, микроскопическое, химическое исследование. Для диагностики скрытых кровотечений из любого отдела ЖКТ осуществлялось исследование кала с применением реакции Грегерсена с предварительной отменой железосодержащих препаратов, аскорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты.

Эндоскопические методы диагностики включали проведение гастроскопии и колоноскопии с применением макро и микроскопических признаков и гистологическим исследованием биоптатов (лестничная биопсия). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось с оценкой воспалительного процесса в толщине стенки толстой кишки и измерением скорости кровотока в зоне поражения.

Обзорная рентгенография органов брюшной полости была обязательным исследованием при подозрении на наличие кишечной обструкции, токсического мегаколона или перфорации толстой кишки.

Для оценки тяжести атаки язвенного колита использовали критерии Truelove и Witts (1955 г.), дополненные М.Х.Левитаном с соавторами [133] Критерии оценки тяжести язвенного колита представлены в таблице 4.

**Критерии оценки тяжести язвенного колита
[М.Х.Левитаном с соавт.]**

Симптомы	Лёгкая форма	Среднетяжёлая форма	Тяжёлая форма
Частота стула в сутки	Менее 4	4–6	6–8 и более
Наличие крови в стуле	небольшая	умеренная	Значительная
Лихорадка	отсутствует	субфебрильная	Фебрильная
Тахикардия	отсутствует	<90 в минуту	>90 в минуту
Похудание	отсутствует	незначительное	Выраженное
Гемоглобин	>110 г/л	90–110 г/л	<90 г/л
СОЭ	нормальная	Повышение <30–35 мм/час	>35 мм/час
Лейкоцитоз	отсутствует	умеренный	лейкоцитоз со сдвигом формулы
Мальабсорбция	отсутствует	незначительная	Выраженная

Для оценки протяжённости поражения толстой кишки у пациентов с язвенным колитом использовалась классификация, предложенная М.Х. Левитаном с соавт. (1980).

В соответствии с этой классификацией выделяли:

- дистальный ограниченный колит – проктит (поражение толстой кишки до 20 см от края ануса) и проктосигмоидит (поражение толстой кишки до 40 см от края ануса);
- левосторонний колит – диффузное поражение толстой кишки на отрезке от прямой до селезёночного угла или включая левую половину поперечно-ободочной кишки;
- субтотальный колит – от прямой кишки до печёночного угла;
- тотальный колит (панколит) – поражение всех анатомических отделов толстой кишки;

- тотальный колит с ретроградным илеитом – тотальное поражение толстой кишки плюс воспаление терминального отдела подвздошной кишки.

Клиническую активность определяли с помощью индекса клинической активности по D.Rachmilewitz (1989 г.) [141].

Этот индекс суммирует ряд клинических и лабораторных критериев, каждому из которых в зависимости от степени выраженности присвоено определённое число баллов (табл. 5).

Таблица 5

**Индекс клинической активности
[Rachmilewitz D., 1989]**

Симптом	Число баллов в оценке симптома				
	0	1	2	3	4
Частота стула за неделю	<18	18–35	36–60	>60	>60
Наличие крови в стуле	нет	нет	небольшое	небольшое	значительное
Общее самочувствие	хорошее	нарушенное	плохое	очень плохое	очень плохое
Спастическая боль в животе	нет	слабая	умеренная	сильная	сильная
Температура	37–38°C	37–38°C	37–38°C	>38°C	>38°C
Внекишечные симптомы	нет	нет	нет	есть	есть
СОЭ (Westergren)	<50 мм/ч	>50 мм/ч	>100 мм/ч	>100 мм/ч	>100 мм/ч
Гемоглобин	N	N	N	<120 г/л	<100 г/л

Клинический индекс активности оценивали совместно с эндоскопическим индексом Рахмилевича, они взаимодополняемы, вследствие того, что клинические и эндоскопические показатели активности могут не соответствовать друг другу (табл. 6).

**Эндоскопический индекс активности
[Rachmilewitz D., 1989]**

Эндоскопические данные	Балл
Грануляция	
Да	0
Нет	2
Васкулярный рисунок	
Нормальный	0
Изменён	1
Полностью отсутствует	2
Ранимость слизистой	
Не обнаружена	0
Контактная кровоточивость	2
Спонтанная кровоточивость	4
Повреждения слизистой оболочки (слизь, фибрин, экссудат, эрозии, язвы)	
Не обнаружено	0
Лёгкие	2
Выражены	4

При суммарном индексе активности, равном 0, констатирована полная клиничко-эндоскопическая ремиссия заболевания. Незначительная степень активности язвенного колита диагностировалась при индексе от 0 до 15 баллов. Средняя степень активности устанавливалась при индексе более или равном 15, но меньше 25. Высокая активность заболевания определялась при индексе более 25 баллов.

Для эндоскопической оценки активности язвенного колита использовалась классификация, предложенная М.Х. Левитаном с соавторами (1980) [142]. В соответствии с этой классификацией выделяются 3 степени активности:

- **Минимальная** (лёгкая) – незначительная диффузная гиперемия, отёки зернистость слизистой оболочки. Отсутствие сосудистого рисунка, минимальная контактная кровоточивость, единичные эрозии;

- **Умеренная** (средняя) – выраженная диффузная гиперемия, отёк и зернистость слизистой оболочки, умеренная контактная кровоточивость, множественные эрозии и единичные мелкие язвы;
- **Высокая** (тяжёлая) – выраженная гиперемия, отёк и зернистость слизистой оболочки, спонтанная кровоточивость, множественные язвы с фибринозным налётом, в просвете кишки значительное количество слизи, крови и гноя.

Четвертую группу пациентов (n=19) составляли пациенты с установленным диагнозом болезнь Крона, подтвержденное клинико-лабораторной оценкой заболевания, гистологическим исследованием биоптатов и наличием специфических антител ASCA (Anti *Saccharomyces cerevisiae*).

Методы лабораторной диагностики были представлены клиническим анализом крови; биохимическими пробами, включающими определение альбумина, общего белка, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, фракций билирубина, глюкозы, железа, натрия, калия, кальция, креатинина, холестерина, С реактивного протеина, гомоцистеина.

Определение содержания гемоглобина крови проводилось на микрофотометре с метциангемоглобином. Содержание калия, натрия, магния, хлоридов крови определялось на плазменном фотометре отдельно в плазме и эритроцитах. Содержание общего белка крови определялось рефрактометрическим способом, белковых фракций – методом электрофореза на бумаге. Содержание билирубина измерялось по Ендрашику, уровень СОЭ по Вестегрену. ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α определялись при помощи набора реагентов для иммуноферментного анализа в сыворотке крови человека. Исследование мочи выполнялось по общепринятым методикам. При изучении копрограммы осуществлялось макроскопическое, микроскопическое, химическое исследование. Для диагностики скрытых кровотечений из любого отдела ЖКТ осуществлялось исследование кала с

применением реакции Грегерсена с предварительной отменой железосодержащих препаратов, аскорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты.

Эндоскопические методы диагностики включали проведение гастроскопии и колоноскопии с гистологическим исследованием биоптатов (лестничная биопсия).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости осуществлялось с оценкой воспалительного процесса в толщине стенки толстой кишки и наличием конгломератов брюшной полости (спаечный процесс, межкишечные абсцессы).

Макро-микроскопические признаки болезни Крона осуществлялись по критериям Lennard-Jones и включали:

- поражение от полости рта до анального канала
- прерывистый, трансмуральный характер поражения
- фиброз (стриктуры);
- лимфоидная ткань (афтоидные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления при гистологическом исследовании)
- муцин (нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки)
- наличие саркоидоидной гранулемы при гистологическом исследовании

Диагноз болезни Крона (БК) устанавливался согласно МКБ-10, с учетом Венской классификации болезни Крона (1998), дополненная Монреальской модификацией (2005), рекомендованной Европейским обществом по изучению болезни Крона и язвенного колита (ЕССО) и основанной на выделении различных вариантов болезни Крона.

Степень активности БК определяли путем расчета индекса активности болезни Крона, индекса Беста- CDAI (Crohn's disease activity index). Индекс активности Беста представлен в таблице 7.

Индекс активности болезни Крона по Бесту (CDAI)

Критерии оценки	Коэффициент
Частота жидкого или кашицеобразного стула за последнюю неделю	x2
Боль в животе (сумма баллов за неделю): 0 – отсутствует 1 – слабая 2 – умеренная 3 - сильная	x5
Общее самочувствие: 0 – хорошее 1- относительно удовлетворительное 2 – плохое 3 – очень плохое 4 - ужасное	x7
Внекишечные проявления: - артрит и артралгии - ирит и увеит - узловая эритема, гангренозная пиодермия и афтозный стоматит - анальные поражения (трещины, свищи, абсцессы) - другие свищи - лихорадка более 37,5°C в течение последней недели	Каждый пункт x20
Использование симптоматических антидиарейных препаратов, если «да»	1x30
Резистентность мышц брюшной стенки: 0 – отсутствует 2 – сомнительная 5 – четкая	x10
Гематокрит: - от 47 отнять показатель гематокрита (для мужчин) - от 42 отнять показатель гематокрита (для женщин)	x6
Масса тела (кг): 1 - фактическая масса тела/идеальная масса тела	x100
Индекс активности	Сумма
Оценка: Меньше 150 баллов: неактивная БК (клиническая ремиссия) 150-300 баллов: БК низкой активности (легкая) 301-450 баллов: БК умеренной активности (средней тяжести) Больше 450 баллов: БК высокой активности (тяжелая)	

Определение величины индекса Беста происходило на основании субъективных жалоб пациента и клинико- лабораторных инструментальных исследованиях.

Пятую группу пациентов (n=20) составляли условно здоровые пациенты, которые проходили лабораторно-инструментальные исследование с последующим внесением результатов в индивидуальную карту.

Методы лабораторной диагностики были представлены клиническим анализом крови; биохимическими пробами, включающими определение альбумина, общего белка, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, фракций билирубина, глюкозы, железа, натрия, калия, кальция, креатинина, холестерина, С реактивного протеина, гомоцистеина.

Определение содержания гемоглобина крови проводилось на микрофотометре с метциангемоглобином. Содержание калия, натрия, магния, хлоридов крови определялось на плазменном фотометре отдельно в плазме и эритроцитах. Содержание общего белка крови определялось рефрактометрическим способом, белковых фракций – методом электрофореза на бумаге. Содержание билирубина измерялось по Ендрашику, уровень СОЭ по Вестегрену. ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α определялись при помощи набора реагентов для иммуноферментного анализа в сыворотке крови человека. Исследование мочи выполнялось по общепринятым методикам. При изучении копрограммы осуществлялось макроскопическое, микроскопическое, химическое исследование. Для диагностики скрытых кровотечений из любого отдела ЖКТ осуществлялось исследование кала с применением реакции Грегерсена с предварительной отменой железосодержащих препаратов, аскорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты.

Эндоскопические методы диагностики включали проведение гастроскопии с определением экспресс теста на наличие *Helicobacter pylori* и

ультразвуковым исследованием органов брюшной полости с исследованием периферических лимфатических узлов и скорости кровотока.

2.4. Методика проведения эндоскопических методов

Эндоскопические методы позволяют визуально выявить и оценить изменения в исследуемых органах, анатомические и функциональные особенности к развитию патологии, осложнение заболеваний и оценку их тяжести [78].

Эндоскопические методы диагностики включали проведение гастроскопии, колоноскопии.

Абсолютными и относительными противопоказаниями для проведения эндоскопического исследования считалось нарушение острого мозгового кровообращения, бронхиальная астма в стадии обострения, эпилептический статус или припадки, заболевания пищевода, связанные с риском перфорации (стриктуры, ожог, образования пищевода и др.), гипертонический криз, тяжелое состояние пациента [104, 148]. Перед проведением эндоскопического исследования у каждого больного выявлен риск вероятных осложнений и произведен осмотр со сбором анамнеза заболевания и сопутствующей патологией органов и систем [143].

Эндоскопическое исследование было проведено на аппарате цифровом эндоскопе OLYMPUS EVIS EXERA II CV-180 (CLV-180) с применением функции увеличения NBI, использованием биопсийных щипцов EndoJaw с овальными браншами и иглой для фиксирования инструмента при биопсии. Исследование проводилось в первой половине дня, временной промежуток крайнего приема пищи более 6 часов.

Заднюю стенку глотки и корень языка предварительно обрабатывали 1-2% раствором лидокаина путем орошения и выполнения глотательных движений для анестезии проксимальной части пищевода. Через 3-6 минут после анестезии и появления чувства онемения проводили исследование.

Положение пациента при эндоскопии на левом боку с приведенной к туловищу правой ногой или согнутыми обеими ногами.

В качестве красителей, позволяющим проводить диагностический поиск, использовался метиленовый синий, индигокармин, раствор Люголя. Использовалась прямая методика хромокопии при непосредственном нанесении при эндоскопическом исследовании красителя на поверхность сомнительного очага или образования.

Подготовка к проведению колоноскопии осуществлялась с применением изотонического раствора полиэтиленгликоля (ПЭГ), без существенного влияния на электролитный баланс и биохимические параметры крови и нарушения гистологической структуры слизистой оболочки толстой кишки [149, 248].

Дозу раствора устанавливали из расчета 1 литр приготовленного раствора на 15-20 кг массы тела обследуемого пациента

Оценку подготовки толстой кишки осуществляли на основании результатов колоноскопии и оценивали, как удовлетворительное (отсутствие кишечного содержимого во всех отделах толстой кишки) или неудовлетворительное (невозможное проведение диагностического исследования).

По результатам колоноскопии менее 5% пациентов-неудовлетворительная подготовка (незначительное количество кишечного содержимого, наличие слизи на поверхности стенок кишки, обилие промывных вод).

Противопоказанием для проведения колоноскопии являлись: врожденные анатомические, топографические особенности толстой кишки, резкая болевая реакция при проведении исследования, неудовлетворительное качество подготовки к колоноскопии [150].

Тотальная колоноскопия и хромоколоноскопия включала исследование толстой кишки до купола слепой кишки, включая осмотр дистального отдела подвздошной кишки и поэтапного окрашивания всей слизистой оболочки

красителем индигокармин через канал эндоскопа. Детальный осмотр толстой кишки проводился при выведении эндоскопа в направлении анального сфинктера [154].

В случае выявления воспалительных изменений слизистой оболочки прямой кишки выполнялась биопсия слизистой оболочки с последующим гистологическим исследованием биоптатов.

2.5. Методика проведения ультразвуковых методов

Увеличение частоты ВЗК и связанный с этим пристальный интерес к этой проблеме заставляют тщательно анализировать объективные данные и изучать причины, которые могут провоцировать и усугублять течение заболевания [123].

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и определение толщины стенки кишечника и оценку наличия конгломератов брюшной полости у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Показанием для проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости являлось подозрение на наличие аномалий развития, острые и хронические воспалительные заболевания, диффузные и очаговые заболевания органов желудочно-кишечного тракта, контроль за эффективностью проводимого лечения.

Подготовка пациента к ультразвуковому исследованию заключалась в соблюдении правил питания и режима исследования [45]. Исключение из рациона питания за 2-3 дня до исследования овощей, фруктов богатых растительной клетчаткой, растительных и овощных соков, черного хлеба, кисломолочной продукции, вызывающей избыточное газообразование в кишечнике. Исследование проводили натощак, отсутствие приема пищи 8-12 часов. При наличии у пациента патологии, требующей приема лекарственных препаратов в утренние часы проводилась медикаментозная коррекция. Пациентам страдающим синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке накануне назначались препараты, снижающие пневматоз

кишечника, при отсутствии противопоказаний по характеру или тяжести основного заболевания.

Исследование проводили на аппарате Samsung Medison SonoAce X8 2012 года с ультразвуковым исследованием с системой с цветовым доплеровским картированием, позволяющим оценивать непрерывно волновое распределение скоростей кровотока и трехмерным изображением в реальном времени.

При проведении исследования проводилось сканирование в трех плоскостях в проекции эпигастрии и правом подреберье: поперечный, продольный, косой, позволяющем оценить конфигурацию и состояние поверхности органа.

Ультразвуковое исследование желудка проводилось в следующих вариантах: трансабдоминальный доступ натощак и наполненным желудком дегазированной жидкостью. Трансабдоминальное исследование проводилось конвексным датчиком с частотой 3,5-5 МГц и применением принципа полипроекционности. Исследование проводилось в положении больного на правом и левом боку и на спине с изменением положения тела, за счет перемещения газа, находящегося в норме желудке, проводилась визуализация стенок желудка. Трансабдоминальное исследование с наполненным желудком проводилось для улучшения визуализации задней стенки тела и оценки воспалительного процесса в антральном отделе желудка.

При проведении исследования печени оценивались следующие параметры: расположение, контуры, анатомическое строение, структура, эхогенность паренхимы печени, оценка сосудистого рисунка, влияние окружающих органов и систем на состояние печеночной ткани. При ультразвуковом исследовании идентифицировалось четыре сектора и восемь анатомических сегментов, соответствующих функциональной анатомии органа.

Исследование желчевыводящей системы проводилось строго натощак при отсутствии приема пищи 8-10 часов, при хорошо наполненном желчном пузыре. Помимо сканирования желчевыводящей системы в трех плоскостях использовалось дополнительное кранио-каудальное направление, позволяющем получать косые и поперечные срезы желчного пузыря. При исследовании использовался датчик с частотами 3,5- 5 МГц или мультислотный датчик с регулировкой динамического диапазона, позволяющем дифференцировать более мелкие структуры и выявлять диапазон акустических признаков.

Подготовка пациентов для исследования поджелудочной железы имела важное значение, для успешного проведения из рациона питания в течение полутора - двух дней овощей, черного хлеба, фруктов, продуктов, вызывающих вздутие живота. Избегалось проведение рентгеноконтрастных исследований с барием в предшествующие 24 часа, которое могло привести к затруднению, адекватной визуализации и возможном экранировании ее бариевой массой в желудке и двенадцатиперстной кишке.

Помимо основных наиболее распространенных доступов к поджелудочной железе использовался доступ через межреберные промежутки по передней аксиллярной линии слева через паренхиму селезенки, для уточнения локализации образования в хвосте и взаимосвязи с другими органами и системами.

Ультразвуковое исследование кишечника проводилось у каждого пациента при жалобах на нарушение частоты или формы стула, наличие патологических примесей в кале и пальпируемых образованиях брюшной полости [47].

Исследование проводилось в утренние часы, натощак после акта дефекации. Ультразвуковое исследование не проводилось непосредственно после рентгенологического исследования желудочно- кишечного тракта, эндоскопического исследования, т.к. воздух, нагнетаемый при исследовании

затруднял осмотр а сернокислый барий давал отражение, которое может быть неправильно интерпретировано.

При изучении кишечника предварительно проводили пальпацию всех отделов толстой кишки с изменением фазы дыхания в различных положениях больного (лежа, сидя, стоя, в коленно- локтевом положении). Зачастую осмотр был затруднен из-за активной перистальтики, перемещения содержимого кишечника, изменения и наложения петель.

Для болезни Крона было характерно умеренное, ассиметричное поражение (утолщение) определенного сегмента желудочно- кишечного тракта. При поражении подвздошной кишки выявлялся четко очерченный симптом поражения полого органа, локализующийся чаще в подвздошной кишке. Неровность наружного и внутреннего контура (неправильная, ассиметричная форма с узким фрагментированным центром, выраженными диспропорциями пораженного участка) обусловлена наличием серозита или спаечным процессом.

Для язвенного колита характерна правильная форма и небольшой диаметр поражения полого органа, ровный наружный контур, наличие в просвете кишки жидкого содержимого и равномерность толщины стенки на протяжении поврежденных сегментов кишки (толщина стенки до 7-9 мм).

При поражении толстой кишки проводилось обследование прямой кишки через переднюю брюшную стенку (используя линейные и конвексные датчики частотой 3,5-7,5 МГц) при наполненном мочевом пузыре и с использованием ректального радиального датчика с частотой 7,5 МГц.

Эндоректальное ультразвуковое исследование толстой кишки выполнялось после проведения пальцевого или ректороманоскопического исследования прямой кишки. При помощи данной методики оценивалось функциональное состояние прямой кишки, эластичность стенок, измерялись наружный и внутренний диаметр, характер опорожнения толстой кишки, состояние близлежащих органов и диагностика метастазов [57].

Исследование проводили с проведением продольных сечений с интервалом 0,5 см вправо и влево от средней линии живота и поперечных сечений с интервалом 0,5 см. вверх от лонного сочленения на 5-7 см.

Осмотр селезенки визуализировался в левом подреберье от средне-подмышечной до задне-подмышечной линии между IX-XI ребрами. Максимальная площадь селезенки оценивалась при продольном сканировании и измерением максимальной площади «обведенного контура».

2.6. Методика определения неинвазивных маркеров активности воспалительного процесса

Данный метод неинвазивной диагностики позволяет проводить специфическое измерение антигена кальпротектина иммуноферментным методом иммунохроматографии (ELISA).

Моноклональные антитела высокоспецифичные к гетеродимерам и полимерным комплексам кальпротектина были сорбированы в лунках микропланшета.

Для анализа данного метода использовалось от 50 до 100 мг образцов кала для каждой экстракции. Собранные образцы кала собирались в пустые пробирки и могли храниться в охлажденном виде при температуре 2-8 С до 6 дней.

Липемичные, гемолизные или желтушные образцы не использовались для данного метода диагностики. Замораживание образцов кала могло привести к завышению показателей концентрации кальпротектина, поэтому образцы хранились охлажденными не более суток.

Стандартные контроли и образцы кала инкубировались при комнатной температуре в течение 30 минут. Образцы кала собирались без добавления каких-либо химических или биологических веществ в сборниках образцов.

При проведении анализа методом ELISA (этапы промывки) выдерживалось минимальное время инкубации буфера для промывок в лунках не менее 20 секунд.

Для уменьшения воздействия примеси на ферментативную реакцию в цикле промывки использовали деионизированную воду высокого качества.

Разведенные образцы экстрактов в 150 раз в инкубационном буфере и тщательно перемешивались и оставлялись на 15 минут при температуре 18-28С.

Лунки микропланшета промывались 2 раза на вошере Anthos Washer Fluido (Швейцария), используя не менее 300 мкл промывочного буфера на лунку, остаточную жидкость удаляли из микропланшета с помощью фильтровальной бумаги. В дальнейшем вносили по 100 мкл. каждого разведенного образца в соответствующую лунку микропланшета. Минимально время промывки составляло не менее 20 секунд.

Микропланшет закрывали пленкой, помещали в микропланшетный встряхиватель (Shaker-Thermostat Sky Zine ELMJ (I), установленный на 400-500 оборотов в минуту и инкубировали в течение 30 ± 5 минут при температуре 18-28С.

Трижды производилось промывание лунок с использованием не менее 300 мкл промывочного буфера на каждую лунку с применением микропланшетного шейкера и ингибирования в течение 30 ± 5 минут при температуре 18-28С.

В каждую лунку добавляли по 100 мкл. стоп-раствора, содержащего серную кислоту. Производили расчет абсорбции при 450 нм с помощью микропланшетного ридера. Результаты скорректированной средней калибровочной кривой записывали, используя полулогарифмическую графическую бумагу и считали концентрацию кальпротектина. Калибровочная кривая использовалась для каждого тестируемого образца. Расчет калибровочной кривой осуществлялся с применением четырехпараметрической аппроксимаций.

Анализ уровня ROC- кривой показал оптимальный уровень cut-off 50 мкг/г. При использовании этого уровня для дифференциальной диагностики между органическими и функциональными заболеваниями клиническая

чувствительность и специфичность могут достигать 84,4 и 94,5% соответственно. Уровень фекального кальпротектина у взрослых и детей приближены, а концентрация у новорожденных может быть значительно превышена [172].

При постановке образца каждый контроль дублировался, для построения калибровочной кривой. При значении концентрации в исследуемом образце, превышающем наибольший стандарт образец, разделялся инкубационным буфером и проводилось повторное тестирование согласно протоколу процедуры метода.

Функциональная чувствительность <30 мкг/г позволяла проводить точные измерения во всех диапазонах калибровочной кривой от 30 до 1800 мкг/г.

Концентрация стандартов имела широкий диапазон 30, 90, 300, 900, 1800 мкг/г.

Каждый донор сыворотки, используемый для приготовления раствора, был протестирован с отрицательными результатами на HBV, HCV, ВИЧ, RW.

Анализ концентрации проводился двумя путями - при низких и более высоких содержаниях кальпротектина в образцах. Если в образце содержалось до 600 мкг/г кальпротектина, то использовали разведение 1:50, если в образце более 600 мкг/г, то использовалась процедура для более высоких значений, используя разведение 1:150 мкг/г.

Расчет калибровочной кривой осуществлялся записью абсорбции при длине волны 450 нм для каждой лунки, проводя расчет вычитая среднее значение, полученное для бланка, получали значение скорректированной средней. С помощью построения графика, откладывая по вертикальной оси полученные значения скорректированной средней и титра кальпротектина по горизонтальной оси используя полулогарифмическую графическую бумагу (lin/log) выстраиваем и рассчитываем калибровочную кривую по полученным точкам, используя четырехпараметрическую аппроксимацию.

Калибровочная кривая рассчитывается при каждом тестировании образцов.

Образцы с уровнем значения ниже 50 мкг/г, указывали на неактивность воспалительного процесса в кишечнике. Значение уровня кальпротекина менее 50 мкг/г указывало на отсутствие воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте. Пациенты с данным уровнем кальпротекина в дальнейшем обследовании и лечении не нуждались и смысл проведения дополнительных неинвазивных процедур для определения активного воспаления в толстой кишке не оправдан.

Значение в пределах референтных значений от 50-200 мкг/г может говорить об органической патологии, вызванной воспалительным заболеванием толстой кишки, дивертикулезом или другой органической и функциональной патологией кишечника и рекомендуется проведение дальнейших диагностических мероприятий и повторное исследование маркера в динамическом наблюдении.

Значение выше 200 мкг/г свидетельствует об активном воспалительном процессе, необходимо проводить более активные стратегии скрининга в этой группе населения, в основном, эндоскопическое исследование, оценку онкомаркеров, начиная с 40-летнего возраста [76].

Предполагаемый уровень ФК для взрослых менее 50 мкг/г можно использовать и для детей от 4 до 17 лет, в зависимости от пола. Диагностическая точность количественного подхода фекального кальпротекина приемлема для населения и является ранним предиктором ВЗК и неопластического процесса [101].

Это простой неинвазивный метод, использование которого особенно актуально у детей и пациентов с ограниченными возможностями, так как проведение колоноскопии у них обычно связано с дополнительным риском: использования общей анестезии, риск перфорации толстой кишки и позволяет уменьшить число дополнительных неинвазивных исследований [111].

Для определения риска атеросклеротического поражения сосудов и увеличения риска формирования тромбозов, усиления агрегации тромбоцитов использовали показатель гепаринизированной плазмы крови-гомоцистеин [22].

После забора крови в пробах отделяли центрифугированием плазму крови от форменных элементов, материал хранили в холодильнике при температуре от 2 до 8 С. Значение показателя гомоцистеина варьировали в пределах референтных значений от 3,4- 20,4 мкмоль/л [23]. Результат оценивался как положительный выше референтного значения при значении более 20,4 мкмоль/л [1].

Для оценки индукции экспрессии цитокинов и хемокинов эндотелиальными клетками, а также продукции молекул адгезии подтверждающих ключевую роль в слизистой оболочке кишечника определяли уровень α -ФНО. Материалом исследования служила сыворотка крови, исследование проводили строго натощак в утренние часы. Значение показателя выше 8,21 пг/мл считалось положительным [17]. Исследование проводилось на иммунохимическом автоматическом анализаторе Immulite 1000 (Siemens) Германия.

Для определения цитотоксической активности при активности, опосредованной барьерной эпителиальной функции кишечной слизистой определяли активность индуктивного цитокина ИЛ-4 и СХС хемокина ИЛ-8, экспрессируемым макрофагами, эпителием и нейтрофилами в зоне активного воспаления. Материалом исследования служила сыворотка крови, исследование проводили строго натощак в утренние часы. Значение показателя выше 6,2 нг/мл для ИЛ-8 и 2,1нг/мл для ИЛ-4 соответственно считалось положительным. Исследование проводилось на иммунохимическом автоматическом анализаторе Immulite 1000 (Siemens) Германия.

2.7. Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ данных проводился с использованием критерия Стьюдента (Т-критерия) для нормально распределенных показателей и статистического непараметрического критерия - точного метода Фишера (Крамера), не зависящего от характера распределения показателя.

Этот критерий непосредственно применим для сравнения дискретных переменных (обозначающих, например, наличие или отсутствие симптома, степень тяжести проявления какого-либо нарушения), причем точный метод Крамера можно применять даже в тех случаях, когда значение признака встречается очень редко (вплоть до нуля раз).

Для каждого признака (из числа включенных в анализ) проводится попарное сравнение заданных групп пациентов (реализаций), выявляются достоверные различия; для попарно связанных показателей, отражающих их динамику в процессе лечения, выявление значимости выявленных изменений используются как парный Т-критерий, так и биномиальный критерий.

Вычисляется также относительный риск каждой градации факторов риска (признаков) с доверительным 95% интервалом.

Для формирования графиков, а также для проверки нормальности распределения количественных признаков, получения описательной статистики и проведения сравнения сформированных групп пациентов с использованием критериев Стьюдента (Т-критерия) и Крамера (для признаков, имеющих отличное от нормального распределение) использованы пакеты программ EXCEL 2010 и STATISTICA 6.0.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Характеристика исследуемых пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника.

Для решения поставленных задач исследуемые пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника были распределены на две группы в зависимости от нозологии заболевания. Нами проведён сравнительный анализ анамнестических, клинико- лабораторных данных у исследуемых групп пациентов

Группу больных с воспалительными заболеваниями кишечника (67 человек) составили больные с язвенным колитом – 48 человек и 19 больных с болезнью Крона. Достоверность разницы в частоте заболевания между мужчинами и женщинами не было отмечено, что согласуется с доступными данными известных эпидемиологических исследований.

Мужчин было 34 человека, 50,7% (9 пациентов с БК и 25 соответственно с ЯК). Средний возраст больных в данной группе составил $39,8 \pm 2,4$ года. 58,3 % (28 человек) отметили дебют заболевания язвенного колита в возрасте 23-37 лет. 52,6% (10 человек) больных с болезнью Крона отметили дебют в возрасте 22-28 лет. Из анамнеза известно, что у 5 пациентов с язвенным колитом (10,4%) один из родителей страдал язвенным колитом, и у 4 пациентов (21,1%) с болезнью Крона были близкие родственники с данным заболеванием.

Опрос о курении проводился у всех обследуемых лиц. Среди больных с язвенным колитом регулярно курили 18 больных (37,5%), при этом имели стаж курения свыше 5 лет 14 пациентов (29,2%). Индекс курящего человека (ИКЧ) у этих пациентов составил $108 \pm 9,1$, что является высоким достоверным фактором риска. Среди пациентов болезнью Крона регулярно курили 47,4% больных (9 человек). ИКЧ у них был выше чем у пациентов с язвенным колитом и составлял $112,3 \pm 10,2$.

Анализ анамнестических данных показал у больных язвенным колитом наличие пищевой аллергии у 10 пациентов (20,9%), частые простудные заболевания в детстве и воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (тонзиллит, бронхит) – у 17 больных (35,4%). У исследуемой группы частые стрессовые ситуации отметили 15% больных (31 человек). 11 женщин (23,0%) больных язвенным колитом и 6 больных (31,6%) болезнью Крона употребляли пероральные контрацептивы.

21% больных болезнью Крона (4 человека) перенесли в детстве следующие инфекции: корь, ангина, скарлатина, инфекционный мононуклеоз.

Внекишечные проявления отмечены у 21 больного (27,1%) язвенным колитом и 7 больных болезнью Крона (36,8%). При анализе распределения внекишечных проявлений чаще всего это были артропатии у 18 больных (26,9%), поражения глаз (эписклерит) – у 7 пациентов (10,5%), желчно-каменная болезнь у 8 больных (12,0%), анемия диагностирована у 26 больных (38,8%). Такие же данные приводятся в зарубежной литературе [163]. Частота внекишечных проявление у обследуемой группы представлена в таблице 8.

Таблица 8

Частота внекишечных проявлений у исследуемых пациентов

Внеклинические проявления	Количество пациентов с наличием признака			
	Больные с ЯК, n=48		Больные с БК, n=19	
	n	%	n	%
Артропатии	12	25,0	6	31,6
Эписклерит	5	10,4	2	10,5
ЖКБ	7	14,6	1	5,3
Анемия	16	33,3	10	52,6

Проанализировав течение воспалительных заболеваний кишечника у обследуемых больных установили, что среди больных ЯК у 29 пациентов (60,4%) в течение года было одно обострений заболевания, два обострения заболевания за крайний год было у 15 больных (31,2%), три обострения у 10 пациентов (20,8%), 4 обострения у 4 больных (8,3%).

У больных с болезнью Крона однократное обострений заболевания отмечено у 15 больных (78,9%), два обострения заболевания за крайний год у 8 больных (53,3%) и три обострения у 7 больных (46,6%).

Результаты исследования жалоб пациентов показал, что все больные язвенным колитом и болезнью Крона предъявляли жалобы на боли в животе (100,0%), нарушения стула в виде поносов 49 больных (73,1%), реже – запоров 18 человек (26,9%), тенезмы в вечернее или ночное время суток 57 больных (85,1%), наличие примеси слизи и крови в кале – 65 больных (97,0%), мышечную слабость отметили все 67 больных (100%), тошноту – 29 больных (43,3%), метеоризм – 34 больных (50,7%), непереносимость лактозы – 21 больной (31,3%). Клинические проявления жалоб у пациентов с ВЗК представлены в таблице 9.

Таблица 9**Частота возникновения жалоб у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника**

Жалобы	Количество пациентов с наличием признака	
	n	%
Боли в животе	67	100,0
Слабость	67	100,0
Гематокезия и слизь в кале	65	97,0
Тенезмы	57	85,1
Лихорадка	48	71,6
Метеоризм	34	50,7
Тошнота	29	43,3
Непереносимость лактозы	21	31,3

С целью определения точной локализации, распространение воспалительных изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при ЯК и БК было проведено комплексное эндоскопическое обследование: илеоколоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия, с морфологическим исследованием биоптатов, результаты которого представлены в таблицах 10 и 11.

Таблица 10

**Частота поражения различных отделов толстого кишечника у больных
язвенным колитом**

Протяженность	Больные с язвенным колитом, n= 48	
	n	%
Дистальное	26	54,2
Левостороннее	12	25,0
Тотальное	10	20,8

Таблица 11

**Частота поражения различных отделов желудочно-кишечного тракта у
больных болезнью Крона**

Протяженность	Больные с БК, n= 19	
	n	%
Илеит	3	15,8
Колит	4	21,1
Илеоколит	10	52,6
Парапроктит	2	10,5
Верхний отдел ЖКТ	3	15,8
Тотальное поражение ЖКТ	2	10,5

У большинства больных ЯК 26 человек (54,2%) было отмечено дистальное поражение толстого кишечника, у 12 больных (25%) –

левостороннее поражение и у 10 больных (20,8%) – тотальное поражение толстого кишечника.

При анализе поражения различных отделов ЖКТ у больных БК установлено, что большинство пациентов были с сочетанным поражением тонкого и толстого кишечника, илеоколитом – 10 больных (52,6%), терминальный илеит диагностирован у 3 больных (15,8%), изолированное поражение толстого кишечника (колит) у 21,4% (4 больных), тотальное поражение желудочно-кишечного тракта отмечено у 2 больных (10,5%) и представлено в таблице 12. Сопутствующее поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта отмечено у 3 больных (15,8%): у 2 больных были диагностированы изменения 12-ти перстной кишки в виде дуоденита, которые сочетались с илеоколитом, у 1 больного имелось поражение желудка и толстого кишечника. Характерные для БК поражения прямой кишки отмечены в виде парапроктита у 2 больных (10,5%).

Изучив локализацию поражения толстой кишки у больных БК установлено, что в процесс чаще вовлекались все отделы (56,2%, 9 больных).

Таблица 12

Частота поражения отделов толстой кишки у больных болезнью Крона

Отдел толстого кишечника	Больные с БК с поражением толстого кишечника, n= 16	
	n	%
Правосторонний	1	6,2
Левосторонний	3	18,9
Панколит	9	56,2
Проктосигмоидит	2	12,5
Проктит	1	6,2

Признаки, характеризующие индекс клинической активности Rachmilewitz (ИР) – зернистость слизистой оболочки, изменение сосудистого рисунка, кровоточивость слизистой оболочки разной степени выраженности встречались у всех 100% больных ЯК (48 больных).

Эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки отмечены в целом у 43,7% больных (21 человек). Значение индекса Rachmilewitz в группе больных ЯК составило 8,6 (8,4; 8,9) балла. Наибольшим его значение было при тяжелом течении ЯК – 9,8 (9,7; 10,0) балла. При легком и среднетяжелом ИР составил 4,5 (4,3; 4,7) балла и 7,2 (6,8; 7,4) балла соответственно.

У больных БК активность воспалительного процесса оценивали с помощью индекса Беста (ИБ), который в целом в группе составил 364,2 (348,4; 375,1) балла, что соответствовало средней степени тяжести заболевания. При этом, максимальное значение ИБ отмечено при сочетанной патологии тонкого и толстого кишечника – 486,4 (445,8; 498,1) балла.

По результатам эндоскопического исследования толстой кишки у больных ВЗК были отмечены следующие морфологические изменения воспалительного характера: гиперемия (95,8% - 94,7% больных ЯК и БК соответственно), отек слизистой оболочки (87,5% и 84,2%), стертость сосудистого рисунка (81,2% и 78,9%); признаки дефекта слизистой оболочки толстой кишки (83,3% и 84,2%): контактная ранимость (кровоточивость) слизистой оболочки (70,8% и 73,7%), язвенно-эрозивные повреждения и афты (87,5% и 63,2%). Сегментарные сужения просвета кишки наблюдались у 13 (68,5%) больных БК. Псевдополипы зарегистрированы у 17 (35,5%) больных ЯБ и 5 (26,3%) больных БК, что можно считать свидетельством повышенной регенерации слизистой оболочки кишечника и отражением тяжести предшествующего обострения воспалительного заболевания (Адпер Г., 2001). Дивертикулы отмечены у 19,3% и 27,4% больных соответственно.

В настоящее время хорошо изучены макроскопические и микроскопические изменения при воспалительных заболеваниях кишечника.

Однако при выявлении изменений слизистой оболочки толстой кишки при первичном обследовании проводилась дифференциальная диагностика с ишемическим, псевдомембранозным, лучевым, лимфоцитарным, коллагенозным колитом, солитарной язвой толстой кишки, а также раком толстой кишки.

По результатам эзофагогастроскопии у больных воспалительными заболеваниями кишечника были зарегистрированы морфологические и функциональные нарушения верхних отделов пищеварения.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь отмечена у 16,6% больных ЯК и 21,1% БК; хронический гастрит не ассоциирован с *Helicobacter pylori* гастрит у 87,5% и 89,4% соответственно; хронический дуоденит у 47,9% и 31,5% пациентов. Эрозивный бульбит диагностирован у 10,4 % и 15,8% больных, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, подтвержденная рентгенологическим исследованием пищевода и желудка в положении Тренделенбурга у 18,8% и 10,5% больных; дуодено-гастральный рефлюкс у 8,3% и 5,2% больных соответственно в группах.

С учетом полученных клинических данных было установлено легкое течение заболевания язвенного колита у 11 больных (22,9%), среднетяжелая форма у 23 больных (47,9%) и тяжелая форма у 14 больных (29,2%). Среди больных болезнью Крона у 4 пациентов (21,0%) отмечено легкое течение, у 10 больных (52,6%) средней степени тяжести и у 5 больных (26,3%) тяжелая форма заболевания.

При изучение лабораторных показателей крови для определения активности воспалительных заболеваний кишечника проведены лабораторные исследования с статистической обработкой полученных данных.

Снижение уровня гемоглобина отмечено у 26 больных (38,8%), эритроцитов у 26 больных (38,8%). Анализ лабораторных параметров показал, что снижение гемоглобина, эритроцитов, гематокрита было достоверно ниже в группе больных с тяжелым течением заболевания, что не

только отражает кровопотерю, но и активность воспалительного процесса путем перераспределения пула железа (табл. 13). Также заметно, что у обследуемых больных ВЗК в фазу обострения, достоверное увеличение содержания лейкоцитов крови до $18,3 \pm 1,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Лейкоцитоз выявлен у 44 больных (65,8%).

Обнаружены достоверные различия в уровне палочкоядерных лейкоцитов, со сдвигом лейкоцитарной формулы влево к незрелым клеткам. Увеличение СОЭ отмечено у 54 больных (80,5%). Наиболее выраженные изменения отмечены в группе средне-тяжелого течения, повышение уровня СОЭ – до $16,4 \pm 2,2$ мм/ч и тяжелого течения до $24,8 \pm 2,8$ мм/ч ($p < 0,05$).

Таблица 13

Лабораторные показатели пациентов с ВЗК

Показатели	Больные с ВЗК, n= 67		
	Легкое течение	Средне-тяжелое течение	Тяжелое течение
НВ, г/л	$118,4 \pm 7,5$	$112,7 \pm 8,1$	$98,7 \pm 12,1$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$4,1 \pm 0,8$	$3,8 \pm 0,5$	$3,0 \pm 0,8$
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$9,7 \pm 0,8$	$15,3 \pm 1,4$	$20,4 \pm 2,2$
СОЭ, мм в час	$14,2 \pm 1,2$	$18,4 \pm 2,2$	$24,8 \pm 3,8$

В тоже время отмечены изменения в биохимическом анализе крови больных ВЗК. В большей части они коснулись белкового обмена и показателей, отражающих степень воспалительного процесса. В зависимости от тяжести течения в группах уровень альбумина составил 44,2, 40,3, 37,5 г/л, при снижении общего белка до 67,3, 63,8, 54,5 г/л в соответствующих группах. При этом отмечено увеличение фракции α_2 и гамма-глобулинов до 10,2, 11,4, 12,7 г/л соответственно в группах (табл. 14). Содержание СРБ увеличилось до 10,7, 16,5, 24,8 мг/л в каждой из групп, что указывает на

активность воспалительного процесса и коррелирует с тяжестью заболевания.

Таблица 14

Значение биохимических показателей крови у больных ВЗК

Показатели	Всего больных с ВЗК, n= 67		
	Легкое течение	Средне-тяжелое течение	Тяжелое течение
Общий белок г/л	67,3 ± 4,5	63,8 ± 3,8	54,5 ± 6,7
Альбумины г/л	44,2 ± 2,8	40,3 ± 4,8	37,5 ± 4,5
α₂ глобулин г/л	10,2 ± 1,7	11,4 ± 2,1	12,7 ± 2,2
Гамма-глобулин г/л	20,8 ± 2,5	21,4 ± 1,8	23,7 ± 2,4
СРБ мг/л	10,7 ± 2,1	16,5 ± 2,8	24,8 ± 3,4

При исследовании концентрации цитокинов в сыворотке крови уровень ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО-α у всех пациентов достоверно превышал предельно допустимые значения (табл. 15). Хотелось отметить, что повышение содержания ИЛ-4 было достоверно ниже у больных при БК до 3,4 (3,0; 3,6) нг/л, чем при ЯК до 4,2 (3,8; 4,4) нг/л. Примерно одинаковый был уровень ИЛ-8 у пациентов обеих групп, достоверно превышая референтные значения 12,8 (11,8; 13,0) мг/мл и 13,1 (12,7; 13,4) мг/мл соответственно.

Уровень ФНО-α был достоверно высокий в обеих группах, с преобладанием при БК 64,8 (59,7; 67,4) нг/мл и 30,7 (26,4; 33,8) нг/мл соответственно.

Данный факт свидетельствует о большей степени выраженности синдрома эндогенной интоксикации у пациентов с язвенным колитом, вероятно вследствие подавления экспрессии синтетазы NO в воспаленных участках слизистой оболочки толстой кишки и преимущественной активации

CD4+ T- клеток. Степень выраженности ФНО- α коррелирует с протяжённостью поражения слизистой оболочки толстой кишки

Таблица 15

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных ВЗК

Показатель	Больные ВЗК, n = 67	Больные ЯК, n = 48	Больные БК, n = 19	Здоровые, n = 20
ИЛ-4 нг/мл	3,8* (3,4; 4,2)	4,2* (3,8; 4,4)	3,4* (3,0; 3,6)	1,3 (1,2; 1,8)
ИЛ-8 нг/мл	12,9* (11,7; 4,2)	12,8* (11,8; 13,0)	13,1* (12,7; 13,4)	2,2 (1,8; 2,5)
ФНО-α, нг/мл	42,5* (40,4; 45,4)	30,7* (26,4; 33,8)	64,8* (59,7; 67,4)	0,9 (0,7; 1,0)

*значимые различия при $p < 0,05$

Учитывая данные литературы, что одним из методов оценки степени воспалительного процесса является определение гомоцистеина (Гц) мы определяли его содержание в группах больных с ВЗК (табл. 16).

Таблица 16

Содержание уровня гомоцистеина в сыворотке крови больных с ВЗК

Показатель	Больные ВЗК, n = 67	Больные ЯК, n = 48	Больные БК, n = 19	Здоровые, n = 20
Гомоцистеин, мкмоль/л	22,3* (19,8; 24,7)	18,4* (16,9; 20,3)	27,8** (25,3; 28,4)	9,4 (9,2; 9,5)

*значимые различия при $p < 0,05$, ** значимые различия при $p < 0,01$

Установлено достоверное увеличение содержания гомоцистеина у всех больных ВЗК с небольшим преобладанием его концентрации у больных с БК

до 27,8 (25,3; 28,4) мкмоль/л ($p < 0,01$). В целом, в группе пациентов с ВЗК отмечено достоверное увеличение гомоцистеина до 22,3 (19,8; 24,7) мкмоль/л ($p < 0,05$).

3.2. Сравнительная оценка клинико-лабораторных показателей у исследуемых групп пациентов с ВЗК

Группа пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника ($n=67$) по клиническому течению заболевания была распределена на 3 группы: легкая, средняя и тяжелая. Легкую степень течения заболевания составляло 15 больных (11 пациентов с язвенным колитом и 4 пациента с болезнью Крона), средняя степень – 33 пациента (23 больных язвенный колит и 10 больных болезнью Крона), тяжелая степень заболевания насчитывала 19 пациентов (14- язвенный колит и 5 пациентов с болезнью Крона соответственно).

Тотальное поражение кишечника при тяжелой форме ВЗК встречается у 52,6% пациентов против 36,4% при левостороннем поражении при средней степени активности заболевания ($p < 0,001$). Клиническое проявление симптомов ВЗК представлено в таблице 17.

Таблица 17

Частота встречаемости клинических показателей у пациентов с ВЗК

Клинические признаки	1 Группа, n=15	2 Группа, n=33	3 Группа, n=19
Диарея	10 (66.7%)	26 (78.8%)	13 (68.4%)
Запор	3 (20%)	7 (21.2%)	8 (42.1%)
Тенезмы	12 (80%)	29 (87.9%)	16 (84.2%)
Лихорадка	13 (86.7%)	23 (69.7%)	12 (63.2%)
Гематокезия	15 (100%)	31 (93.9%)	19 (100%)
Метеоризм	8 (53.3%)	21 (63.6%) $p < 0,05$	5 (26.3%) $p < 0,05$

Сравниваемые группы клинических проявлений практически не различаются по признакам, за единственным исключением метеоризма, который в группе пациентов со средней степенью тяжести ВЗК достоверно выше тяжелой степени тяжести (63,6% против 26,3%, $p < 0,05$).

Анализ эндоскопических данных, полученных при исследовании представлен в таблице 18 и выявил ряд следующих особенностей.

Эндоскопические признаки достоверно не отличаются у пациентов с ЯК и болезнью Крона, это доказывает использование гистологического метода в качестве золотого стандарта и описано в литературе [104]. Стертость сосудистого рисунка отмечается у 93,2 % пациентов у пациентов с тяжелой степенью тяжести ВЗК против 84,8 % среди пациентов со средней степенью тяжести ($p < 0,05$).

Ни один из этих эндоскопических признаков кроме стертости рисунка не представлял диагностической точности, по активности заболевания или по вероятности ВЗК.

Таблица 18

Частота встречаемости эндоскопических показателей у пациентов с ВЗК

Эндоскопические признаки	1 Группа, n=15	2 Группа, n=33	3 Группа, n=19
Гиперемия	93.3%	93.9%	94.7%
Отек	86.7%	87.9%	84.2%
Стертость сосудистого рисунка	63.3%	84.8%	93.2% $p < 0,05$
Ранимость слизистой	80%	69.7%	73.7%
Язвенно-эрозивное поражение и афты	73.3%	84.8%	68.4%

Уровень эритроцитов с минимальным значением менее 3,7 млн/мкл и максимальным более 5,5 млн/мкл был в случайном порядке разбиты на 3 подгруппы (< 3.7; >= 3.7 но < 5,5; >= 5,5) и представлен в таблице 19.

Таблица 19

Количественное определение уровня эритроцитов у пациентов с ВЗК

Степень активности	Уровень эритроцитов		
	< 3.7	>= 3.7 но < 5.5	>= 5.5
Легкая	p<0,001	38,5% p<0,001	-
Средняя	32,1% p<0,05	61,5% p<0,05	-
Тяжелая	61,9% p<0,001	- p<0,001	-

Снижение уровня эритроцитов менее $3,7 \times 10^{12}$ ст. отмечалось у 61,9% пациентов с тяжелой степенью активности ВЗК по сравнению с 32,1% пациентов со средней степенью активности, что указывает на анемию и степень повреждения толстой кишки при воспалительных заболеваниях кишечника.

Уровень лейкоцитов с минимальным значением менее 4 тыс/мкл и максимальным более 9 тыс/мкл был в случайном порядке разбиты на 3 подгруппы (< 4; >= 4 но < 9; >= 9) и представлен в таблице 20.

Таблица 20

Количественное определение уровня лейкоцитов у пациентов с ВЗК

Степень активности	Уровень лейкоцитов		
	< 4	>= 4 но < 9	>= 9
Легкая	-	100% p<0,01	19% p<0,01
Средняя	-	61,5% p=0,2	50,8% p=0,2
Тяжелая	-	- p=0,06	30,2% p=0,6

Уровень гемоглобина с минимальным значением менее 120 г/л и максимальным более 170 г/л был в случайном порядке разбиты на 3 подгруппы (< 120; >= 120 но < 170; >= 170) и представлен в таблице 21.

Таблица 21

Количественное определение уровня гемоглобина у пациентов с ВЗК

Степень активности	Уровень гемоглобина		
	< 120	>= 120 но < 170	>= 170
Легкая	11,8% p<0,001	56,3% p<0,001	-
Средняя	51% p=0,8	43,8% p=0,8	-
Тяжелая	37,3% p<0,005	p<0,005	-

Уровень СОЭ (скорость оседания эритроцитов) с минимальным значением менее 12 мм/ч и максимальным более 12 мм/ч был в случайном порядке разбит на 2 подгруппы (< 12; >= 12) и представлен в таблице 22.

Количественное определение уровня СОЭ у пациентов с ВЗК

Степень активности	Уровень СОЭ	
	< 12	>= 12
Легкая	60% P=0,07	19,4% P=0,07
Средняя	40% P=1	50% P=1
Тяжелая	P=0,3	30,6% P=0,3

Относительно диагностической точности лабораторные исследования (эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, СОЭ) имеют хорошую диагностическую точность для определения легкой и тяжелой степени активности заболевания и не позволяют в полном объеме прогнозировать и оценивать риск воспалительного процесса в кишечнике.

Большое количество исследований, лежащих за пределами 95% доверительного интервала отражают высокую степень наблюдаемой гетерогенности.

3.3. Клиническая характеристика больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Было обследовано 22 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в возрасте от 21 до 53 лет. Средний возраст обследованных пациентов составил $43,4 \pm 5,3$ лет. Среди больных было 10 женщин (45,5%) и 12 мужчин (54,4%), что соответствует описанием в литературе. Продолжительность заболевания до 1 года была у 3 больных (13,6%), от 1 до 3-х лет – у 6 больных (27,3%) от 3 до 10 лет – у 4 больных (18,2%), свыше 10 лет – у 9 больных (40,9%). Средняя продолжительность заболевания составила $5,8 \pm 1,3$ года. Среди больных курильщики составили 68,2% (15 больных). ИКЧ составил $104,8 \pm 8,3$.

Из анамнеза выявлено, что ежегодное обострения заболевания было у 13 больных (59,1%), реже одного раза в год у 6 (27,3%) больных и у 3 пациентов (13,6%) чаще одного раза в год. Сопутствующий хронический антральный гастрит диагностирован у 19 больных (86,4%), хронический дуоденит у 13 больных (59,1%), рубцовая деформация луковицы ДПК у 20 больных (91,0%), дуодено-гастральный рефлюкс у 14 пациентов (63,6%). Все пациенты поступали в стационар в связи с ухудшением состояния.

Основные жалобы, предъявляемые пациентами при поступлении в стационар, представлены в таблице 23.

Таблица 23

Основные жалобы больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Жалобы	Больные ЯБДПК, n= 22	
	n	%
Боль в эпигастрии	22	100,0%
Изжога	15	68,2
Отрыжка	8	36,4
Тошнота	4	18,2
Запоры	9	41,0

По данным эзофагогастродуоденоскопии у 6 больных (27,3%) были выявлены единичные или множественные эрозии, у 11 больных (50%) дефект слизистой оболочки на передней стенке, у 5 больных (22,7%) по задней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки. Величина язвенного дефекта до 1 см была у 14 больных (63,6%), более 1 см – у 8 больных (36,4%). Бактериоскопия мазка - отпечатка на Н.руlogi выявлена у 18 больных (81,8%).

В результате изучения показателей воспалительного иммунного ответа у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки установлено достоверное увеличение уровня всех трёх показателей по сравнению со здоровыми лицами.

Результаты изучения показателей содержания цитокинов в сыворотке крови больных ЯБДПК представлены в таблице 24.

Таблица 24

Показатели цитокинового статуса у больных ЯБДПК

Показатель	Больные ЯБДПК, n= 22	Здоровые, n= 20
ИЛ-4, нг/мл	30,8 (26,4; 38,5)*	1,3 (1,2; 1,8)
ИЛ-8 нг/мл	48,4 (40,5; 52,5)**	2,2 (1,8; 2,5)*
ФНО-α, нг/мл	102,6 (84,5; 112,7)*	0,9 (0,7; 1,0)

* $p < 0,05$ - достоверность различия значимых значений между больными и здоровыми

** $p < 0,001$ - достоверность различия значимых значений между больными и здоровыми

Установлено умеренной степени выраженности повышение содержания ИЛ-4 - в 14,7 раз, ИЛ -8- в 7.8 раз и ФНО- α в 14 раз.

Содержание гомоцистеина было достоверно увеличено до 32,8 (28,3; 35,6) мкмоль/л ($p < 0,05$).

3.4. Клиническая характеристика больных с хроническим панкреатитом

Нами было обследовано 25 больных хроническим панкреатитом (ХП) в стадии обострения, находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении ОКБ№1 г. Воронежа. Среди них было 15 женщин (60,0%) и 10 мужчин (40,0%) в возрасте от 37 до 72 лет. Средний возраст пациентов составил $54,8 \pm 5,1$ лет. Средняя продолжительность заболевания хроническим панкреатитом составила $8,12 \pm 3,1$ лет. Курильщики среди больных ХП было 16 человек (64,0%), ИКЧ из них составил $86,4 \pm 6,5$.

По этиологическому фактору заболевания больные подразделялись на две группы: 11 больных (44,0%) с хроническим алкогольным панкреатитом (ХАП) и 14 больных (56,0%) с хроническим билиарнозависимым панкреатитом (ХБП). По тяжести заболевания больные разделены

следующим образом: легкое течение ХП выявлено у 7 больных (28,0%), средней степени тяжести у 13 больных (52,0%), тяжелое – у 5 больных (20,0%).

Все пациенты получали базовую терапию в соответствии со стандартами диагностики и лечения болезней органов пищеварения (хронического панкреатита), которая включала диету, антисекреторную терапию, миотропные спазмолитики, ферментные препараты, инфузионную терапию.

Анализ жалоб показал, что у всех больных ХП отмечался болевой синдром (100,0%) и с разной частотой встречался диспептический синдром: отрыжка у 18 больных (72,0%), изжога - у 22 больных (88,0%), тошнота – у 16 больных (64,0%), метеоризм – у 21 больного (84,0%), тяжесть в животе – у 19 больных (76,0%). Горечь во рту имела место у 17 больных (68,0%), жидкий стул – у 21 пациента (84,0%). Анализ клиническим симптомов пациентов с хроническим панкреатитом представлен в таблице

Таблица 25

Клинические симптомы у больных с хроническим панкреатитом

Жалобы	Больные ХП, n= 25	
	n	%
Боль в мезогастрии	25	100,0
Отрыжка	18	72,0
Изжога	22	88,0
Тошнота	16	64,0
Метеоризм	21	84,0
Тяжесть в животе	19	76,0
Горечь во рту	17	69,0
Жидкий стул	21	84,0

При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости, признаки хронического панкреатита выявлены у 23 больных

(92,0%), в виде гетерогенного повышения экзогенности железа у 21 больного (84,0%), шероховатости контуров у 10 пациентов (40,0%), гетерогенности структуры железистой ткани у 11 больных (44,0%), уменьшения размеров железы у 10 больных (4,0%).

В общем анализе крови у обследуемых больных отмечены следующие изменения: анемия у 8 больных (32,0%), снижение уровня гемоглобина менее 11,0 г/дл, нейтрофильный лейкоз – у 22 больных (88,0%), ускоренная СОЭ – у 18 больных (72,0%).

Результаты биохимического исследования крови пациентов с хроническим панкреатитом представлены в таблице 26.

Таблица 26

Результаты биохимических параметров крови больных хроническим панкреатитом

Показатели	Больные ХП, n= 25			Здоровые n= 20
	Легкая степень n= 7	Средней степени тяжести n= 13	Тяжелое течение n= 5	
Глюкоза, ммоль/л	5,44 (5,21; 5,72)*	5,86 (5,61; 5,97)*	6,12 5,81; 6,4)*	4,25 (3,83; 4,75)
НbА1с1, %	5,8 (5,7; 6,0)	6,5 6,4; 6,7)	6,8 (6,7; 7,0)*	57 (5,4; 5,8)
Общий белок, г/л	66,4 (65,8; 67,2)	63,4 (62,7; 64,4)	58,5 (56,4;60,4)*	78,4 (72,5; 81,4)
Альбумин, г/л	45,8 (43,7; 46,5)*	39,2 (38,4; 41,5)*	38,2 37,1;39,8)*	48,4 (46,3; 49,3)
Гамма глобулин, г/л	20,4 (19,2; 21,8)*	22,2 (20,4; 22,7)*	22,4 22,0; 23,5)*	17,4
Холестерин, ммоль/л	5,68 (5,21; 6,12)	6,18 (5,83; 6,32)*	6,34 (6,17; 6,92)*	4,63 (4,21; 5,28)
Триглицериды, ммоль/л	1,89 (1,82; 1,94)*	1,91 (1,85; 2,01)*	1,93 (1,84; 2,12)*	1,6 (1,5; 1,7)
ХСЛНП, ммоль/л	3,68 (3,44; 3,75)*	3,81 (3,74; 3,92)*	3,88 (3,76; 3,98)*	2,88 (2,83; 2,91)
ХСЛВП, ммоль/л	2,12 (0,97; 1,14)	0,98 (0,92; 1,01)*	0,97 (0,91; 1,02)*	1,2 (1,07; 1,28)
Альфа-амилаза,	131,4 (128,5;134,8)*	145,2 (140,8;147,7)*	164,5 (158,3;166,4)*	94,3 (90; 99)

Ед/мл				
--------------	--	--	--	--

*-достоверность значимых различий $p < 0,05$ между группой больных и здоровых

При легком течении хронического панкреатита у больных отмечено достоверное умеренное увеличение содержания альфа-амилазы ($p < 0,05$), ХСЛПНП ($p < 0,05$), снижение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности ($p < 0,05$), диспротеинемия ($p < 0,05$). Более выраженные изменения биохимических параметров крови отмечены при хроническом панкреатите средней и высокой степени тяжести. Изменения коснулись при активации воспалительного процесса в поджелудочной железе и повышение содержание глюкозы в сыворотке крови до 5,86 (5,61; 5,97) и 6,12 (5,81; 6,43) ммоль/л ($p < 0,05$) соответственно, что очевидно связано с наличием у 14 больных (56,0%) хронического панкреатита с нарушением внутрисекреторной функции, сахарного диабета легкой и средней степени тяжести. Диспротеинемия отмечалась у всех пациентов в виде снижения содержания общего белка на 19,3% и 25,3% соответственно в группах за счет снижения альбуминов и повышения гамма-глобулинов.

Выявлено, что у всех пациентов содержание амилазы при тяжелом течении хронического панкреатита было увеличено до 164,5 (158,3; 166,4) Ед/мл ($p < 0,05$).

Исследование содержания цитокинов подтвердило воспалительный характер заболевания у больных ХП течения (табл. 27).

Таблица 27

Показатели цитокинового статуса у больных хроническим панкреатитом

Показатели	Больные ХП, n= 25	Здоровые, n= 20
ИЛ-4, нг/мл	48,5(42,4; 53,8)**	1,3 (1,2; 1,8)
ИЛ-8 нг/мл	104,4 (100,1; 108,5)**	2,2 (1,8; 2,5)
ФНО-α, нг/мл	73,5(68,4; 76,2)**	0,9 (0,7; 1,0)

** $p < 0,001$ – достоверность значимых различий значений между больными и здоровыми

Выявлено достоверное значительное увеличение всех исследуемых показателей: ИЛ-4, ИЛ- 8, ФНО- α ($p < 0,001$), что указывает на взаимодействие клеточного и гуморального компонентов полноценного иммунитета.

У больных ХП установлено увеличение содержания гомоцистеина, но оно было недостоверным и незначительным 14,12 (12,37; 15,21) мкмоль/л ($p > 0,1$).

3.5. Сравнительная оценка клинико-лабораторных показателей у исследуемых групп пациентов

Проведено сравнение частоты выявления различных клинико-лабораторных показателей в группах пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта (1 группа- хронический панкреатит, $n=25$; 2 группа- ЯБДПК, $n=22$; 3 группа- язвенный колит, $n=48$; 4 группа- болезнь Крона, $n=19$) и в контрольной группе населения (относительно здоровые, $n=20$). Результаты клинических проявлений представлены в таблице 28.

**Средние значения и частота встречаемости клинических
показателей пациентов с патологией ЖКТ**

Клинические признаки	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Отрыжка	72% p<0,001	36.4% -	- p<0,001	- p<0,01
Изжога	88% p<0,001	68.2% p<0,001	- p<0,001	- p<0,001
Тошнота	64% p<0,05	18.2% p<0,01	45.8% -	36.8% -
Метеоризм	84% p<0,001	- p<0,001	52.1% -	47.4% -
Тяжесть в животе	76% p<0,001	- p<0,005	- p<0,001	- p<0,005
Горечь во рту	68% p<0,001	- p<0,005	- p<0,001	- -
Диарея	84% p<0,01	- p<0,001	70.8% -	78.9% -
Запоры	- p<0,001	40.9% p<0,05	22.9% -	36.8% -

Достоверность различий для средних значений признаков определялась с использованием параметрического критерия Стьюдента, а для частот выявления признаков- с использованием точного критерия Фишера (ТКФ); значимые различия при p<0,05, p<0,01 и p<0,001 обозначены *, ** и *** соответственно.

Распределение пациентов по клиническим признакам (изжога, метеоризм, диарея) достоверно чаще отмечается у пациентов с хроническим панкреатитом по сравнению с другими группами.

Анализ клинических проявлений выявил ряд следующих закономерностей:

- наличие изжоги отмечается у 88% пациентов 1-й группы против 68,2% среди пациентов 2-й группы ($p < 0,001$);

- диарея отмечается у 84% пациентов с хроническим панкреатитом против 70,8% среди пациентов с язвенным колитом и 78,9% пациентов с болезнью Крона.

Дальнейшее более углубленное обследование пациентов проводилось с применением специальных лабораторных маркеров исследований.

Результаты проведенного исследования ИЛ-4 и сравнение в группах пациентов, сформированных по прогностическому признаку приведены в таблице 29.

Уровень ИЛ-4 с минимальным значением менее 2,1 нг/мл и максимальным более 40 нг/мл случайны был в случайном порядке разбит на 5 подгрупп (< 2.1 ; ≥ 2.1 но < 10 ; ≥ 10 но < 20 ; ≥ 20 но < 40 и ≥ 40)

Таблица 29

Прогностическая ценность и достоверность различий ИЛ-4 у пациентов с патологией ЖКТ

Группа	Значимые различия, прогностическая ценность %				
	< 2.1	≥ 2.1 но < 10	≥ 10 но < 20	≥ 20 но < 40	≥ 40
Группа 1	$p < 0,05$	$p < 0,001$	-	$p < 0,001$ - (11,3%)	$p < 0,001$ (92,1 %)
Группа 2	$p < 0,05$	$p < 0,001$	-	$p < 0,001$ – (88,7%)	$p < 0,001$ (7,9%)
Группа 3	$p < 0,001$	$p < 0,001$ - (71.6%)	-	$p < 0,001$	$p < 0,01$
- Группа 4	$P = 0,08$	$p < 0,001$ - (28.4%)	-	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Здоровые	$p < 0,001$	$p < 0,001$	-	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Оценка уровня ИЛ-4, проведенного в пяти сравниваемых группах, свидетельствует о том, что среднее значение и прогностическая ценность использования данного метода оказались достоверно более высокими у пациентов с хроническим панкреатитом по сравнению с остальными группами, причем значение уровня ИЛ-4 более 40 нг/мл в 92,1% позволит предположить развитие воспалительного процесса в поджелудочной железе.

Результаты проведенного исследования ИЛ-8 и сравнение в группах пациентов, сформированных по прогностическому признаку приведены в таблице 30.

Уровень ИЛ-8 с минимальным значением менее 6,2 нг/мл и максимальным более 80 нг/мл случайны и был в случайном порядке разбит на 5 подгрупп (< 6.2; >= 6.2 но < 20; >= 20 но < 40; >= 40 но < 80; >= 80).

Таблица 30

Прогностическая ценность и достоверность различий ИЛ-8 у пациентов с патологией ЖКТ

Группа	< 6.2	>= 6.2 но < 20	>= 20 но < 40	>= 40 но < 80	>= 80
Группа 1	p<0,001	p<0,001	-	p<0,01- (12,7%)	p<0,001 (92,1 %)
Группа 2	p<0,05	p<0,001	-	p<0,001 – (87,3%)	p<0,01 (7,9%)
Группа 3	p<0,001	p<0,001- (73.6%)	-	p<0,01	p<0,001
Группа 4	P=0,06	p<0,001- (26.4%)	-	p<0,05	p<0,05
Здоровые	p<0,01	p<0,001	-	p<0,05	p<0,05

Уровень ИЛ- 8 при значении показателя более 80 нг/мл оказался также достоверно выше у пациентов с хроническим панкреатитом с прогностической ценностью 92,1% по сравнению с остальными группами, при этом значение от 40 до 80 нг/мл обладает большей прогностической ценностью среди пациентов с ЯБДПК и может использоваться в качестве диагностического маркера.

Результаты проведенного исследования ФНО-α и сравнение в группах пациентов, сформированных по прогностическому признаку приведены в таблице 31.

Уровень ФНО с минимальным значением менее 8,21 и максимальным более 80 был в случайном порядке разбиты на 5 подгрупп (< 8.21; >= 8.21 но < 20; >= 20 но < 40; >= 40 но < 80; >= 80).

Таблица 31

Прогностическая ценность и достоверность различий ФНО у пациентов с патологией ЖКТ

Группа	< 8.21	>= 8.21 но < 20	>= 20 но < 40	>= 40 но < 80	>= 80
Группа 1	p<0,05	-	p<0,001	p<0,01- (17,7%)	p<0,001(71,5 %)
Группа 2	p<0,05	-	p<0,001	p<0,001 – (82,3%)	p<0,01 (28,5%)
Группа 3	p<0,001	-	p<0,001-	p<0,01	p<0,001
Группа 4	P=0,08	-	p<0,001-	p<0,05	p<0,05
Здоровые	p<0,01	-	p<0,001	p<0,05	p<0,05

Уровень ФНО при значении показателя более 40 но менее 80 оказался достоверно выше у пациентов с ЯБДПК с прогностической ценностью 82,3% по сравнению с остальными группами, при этом значение более 80 обладает большей прогностической ценностью среди пациентов с хр. панкреатитом чем у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Результаты проведенного исследования гомоцистеина и сравнение в группах пациентов, сформированных по прогностическому признаку приведены в таблице 32.

Уровень гомоцистеина с минимальным значением менее 3,4 мкмоль/л и максимальным более 20,4 мкмоль/л был в случайном порядке разбиты на 3 подгруппы (< 3.4; >= 3.4 но < 20,4; >= 20,4)

Прогностическая ценность и достоверность различий гомоцистеина у пациентов с патологией ЖКТ

Группа	< 3.4	>= 3.4 но < 20.4	>= 20.4
Группа 1		p<0,001 (26,9%)	p<0,001
Группа 2		p<0,001	p<0,001 (53,7%)
Группа 3		p<0,001 (51,6%)	p<0,001
Группа 4		p<0,001	p<0,001 (46,3%)
Здоровые		p<0,001 (21,5%)	p<0,001

Уровень гомоцистеина при значении показателя более 20,4 мкмоль/л оказался достоверно выше у пациентов с ЯБДПК с прогностической ценностью 53,7% по сравнению с остальными группами, при этом значение от 3,4 до 20,4 мкмоль/л обладает большей прогностической ценностью среди пациентов с язвенным колитом, чем у пациентов с болезнью Крона.

3.6. Определение концентрации фекального кальпротектина у больных язвенным колитом.

Кальпротектин – кальций зависимый белок, с молекулярной массой 36кДа, с антимикробными и антипролиферативными свойствами, находящийся в цитоплазме нейтрофилов, присутствие которого в кале свидетельствует о воспалении стенки кишки и, следовательно, данный белок можно считать «биомаркером фекального воспаления». Белок медленно разлагается протеазами микроорганизмов, стабилен в образцах кала менее 5 грамм (1-2 грамма) при комнатной температуре до 7 суток, что делает актуальным его определение в диагностических целях.

Уровень фекального кальпротектина значительно повышен у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) и опухолевыми состояниями (колоректальный рак) [126].

Измеренные уровни фекального кальпротектина положительно коррелирует с уровнем лейкоцитов, меченных радиоактивным изотопом, указывая на миграцию лейкоцитов в зону поражения в кишечной стенке, а также с гистологической и эндоскопической оценкой течения заболеваний при ВЗК.

Использование метода в детской гастроэнтерологии позволяет без проведения дополнительных инструментальных исследований дифференцировать органическую и функциональную патологию и проводить диагностический скрининг ранее обследуемых пациентов [117].

Для взрослых чувствительность метода составляет 0,93% (0,85% - 0,97%) и специфичность 0,96% (0,79% – 0,99%), а для детей и подростков соответственно – 0,92% (0,84%- 0,96%) и 0,76% (0,62%- 0,86%).

У больных язвенным колитом было изучено содержания концентрации ФК в группах зависимости от тяжести течения заболевания. Результаты содержания уровня ФК в группах пациентов представлено в таблице 33.

Таблица 33

Содержание ФК в группах больных язвенным колитом

Показатели	Больные ЯК, n= 48			Здоровые, n= 20
	Легкая степень, n= 11	Средняя степень тяжести, n= 23	Тяжелое течение, n= 14	
Фекальный кальпротектин, мкг/г	108,21 (96,41; 112,14)*	186,81 (182,21; 192,18)*	491,39* (388,12; 501,12)	18,41 (16,12; 21,03)

* p<0,05 – достоверность различий между показателями у больных и здоровых

Во всех группах отмечено достоверное увеличение содержания ФК в зависимости от активности воспалительного процесса в 2,2, 3,7 и 9,8 раз соответственно. Умеренное увеличение ФК до 108,21 мкг/г зарегистрировано при легком течении язвенного колита и максимальные значения – при тяжелом течении до 491,31 мкг/г (p<0,05).

Результаты анализа содержания кальпротектина в зависимости от протяженности поражения толстой кишки представлены в таблице 34.

Таблица 34

Уровень фекального кальпротектина в зависимости от протяженности поражения толстой кишки

Протяженность поражения	Уровень кальпротектина	Среднеквадратное отношение
Дистальное, n= 26	493,23	210,5
Левостороннее, n= 12	498,0	141,5
Тотальное, n= 10	528,3	61,4

Самый высокий уровень ФК отмечен при тотальном поражении толстого кишечника – $528,3 \pm 61,4$ мкг/г ($p < 0,001$), что свидетельствует о выраженности воспалительного процесса и возможной оценки протяженности поражения кишечника в зависимости от концентрации фекального биомаркера.

Для определения связи активности воспалительного процесса в толстом кишечнике, мы изучили содержание ФК у больных с разной степенью эндоскопического индекса активности Рахмилевича (табл. 35).

Таблица 35

Уровень ФК в зависимости от активности эндоскопического индекса активности Rachmilewitz

Эндоскопические данные	Уровень ФК, мкг/г
Грануляция	58,7
Васкулярный рисунок	
Изменён	124,7
Полностью отсутствует	184,9
Ранимость слизистой	
Контактная кровоточивость	367,2
Спонтанная кровоточивость	415,6
Повреждения слизистой оболочки (слизь, фибрин, экссудат, эрозии, язвы)	
Лёгкие	391,4

Выражены	490,7
----------	-------

Как следует из результатов, представленных в таблице, у пациентов с язвенным колитом, уровень фекального кальпротектина напрямую коррелировал от степени повреждения толстой кишки, с минимальным уровнем при грануляциях (58,7 мкг/г) и максимальным при наличие активного эрозивно- язвенного процесса (490,7 мкг/г).

3.7. Определение концентрации фекального кальпротектина у больных болезнью Крона.

У 19 больных болезнью Крона изучено содержание ФК в зависимости от степени тяжести заболевания, протяженности поражения ЖКТ, выраженности системных проявлений и степени системного воспаления.

Содержание ФК в целом в группе больных БК составило 339,71 (214,18; 385,17) мкг/г.

Максимальное значение ФК отмечено у больных со среднетяжелым и тяжелым течением, которые между собой были недостоверны, но достоверно выше по сравнению с больными с легким течением ($p < 0,05$) и группой здоровых пациентов ($p < 0,05$) (табл. 36).

Таблица 36

Концентрация фекального кальпротектина в зависимости от степени тяжести болезни Крона

Показатель	Больные БК, n= 19			Здоровые, n= 20
	Легкое течение	Средняя степень тяжести	Тяжелое течение	
ФК, мкг/г	99,28* (64,41; 128,74)	284,18* (202,15; 348,37)	321,21* (256,51; 383,48)	18,41 (16,12;21,03)

* $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями у больных и здоровых

Содержание ФК оказалось в 5,4 раз выше по сравнению со здоровыми при легком течении заболевания и в 15,4 и 17,4 раза при среднетяжелом и тяжелом течении.

Определив содержание ФК у больных БК с различным уровнем поражения ЖКТ установили его максимальное достоверное повышение до 276,84 (183,13; 312,27) мкг/г ($p < 0,05$) у больных с илеоколитом и до 312,17 (265,38; 354,48) мкг/г у больных с тотальным поражением ЖКТ.

Анализ содержания фекального кальпротектина при БК в зависимости от протяженности поражения отделов толстого кишечника подтвердил, что более высокая его концентрация отмечена при массивном поражении – панколите. Уровень ФК оказался в 15,8 раза выше, чем в сравниваемой группе здоровых пациентов.

Уровень фекального кальпротектина с минимальным значением от 50 мкг/г до максимального значения более 400 мкг/г был в случайном порядке разбит на 4 подгруппы с соответствующими значениями: ≥ 50 но < 100 ; ≥ 100 но < 200 ; ≥ 200 но < 400 и ≥ 400 мкг/г.

Результаты уровня кальпротектина в зависимости от степени тяжести ВЗК представлены в таблице 37.

Таблица 37

Концентрация фекального кальпротектина в зависимости от степени тяжести ВЗК

Степень активности	Уровень кальпротектина, мкг/г			
	≥ 50 но < 100	≥ 100 но < 200	≥ 200 но < 400	≥ 400
Легкая, n=15	40% $p < 0,001$	60% $p < 0,05$	- $p < 0,001$	- $p < 0,05$
Средняя, n=33	- $p < 0,05$	39.4% $p > 0,05$	57.6% $p < 0,001$	3% $p < 0,001$
Тяжелая, n=19	- $p > 0,05$	- $p < 0,001$	31.6% $p > 0,05$	68.4% $p < 0,001$

Уровень кальпротектина в значении более 400 мкг/г отмечается у 68,4 % пациентов с тяжелой степенью ВЗК против уровня кальпротектина от 200 до 400 мкг/г у 31,6% пациентов со средней степенью активности.

Уровень кальпротектина в пределах от 100 до 200 мкг/г отмечается у 60 % пациентов с легкой формой ВЗК по сравнению с 39,4 % у пациентов со средней степенью активности заболевания ($p < 0,05$).

Это свидетельствует о том, что существует прямая зависимость увеличение частоты уровня кальпротектина в зависимости от активности процесса, результат диагностически точен на различных пороговых уровнях положительности ФК [118].

3.8. Объединенные уровни значений показателей исследуемых групп пациентов

Первичными результатами исследований было определение чувствительности, специфичности, диагностическое отношение шансов и кривая под суммарной ROC кривой в группе пациентов с ВЗК.

Анализ ROC кривой выполнялся для того чтобы оценить взаимосвязь между чувствительностью и специфичностью, площадь под кривой (ППК) использовался для анализа диагностической точности неинвазивных маркеров при дифференциации интересующих диагнозов и контрольной группы пациентов. Площадь под ROC кривой измеряет точность теста неинвазивных маркеров, значение 0,5 равную вероятность диагностировать и как положительный результат и как отрицательный. Тест, дающий правильный диагноз в 100% случаев, имеет ППК равную 1,0. Большинство тестов достигают значение между 0,5 и 1,0 и с лучшей диагностической точностью 1,0. Объединенные уровни значений при сравнении диагностических групп представлены в таблице 38.

Объединенные уровни лабораторных показателей

Лабораторный признак	Точка макс (Ч + С)	Величина макс. (Ч + С)	Точка мин. (Ч + С)	Величина мин. (Ч + С)
Кальпротектин	126	1,980769	79	1
Уровень эритроцитов	1,6	1	3,75	0,365385
Уровень лейкоцитов	12,9	1,87451	5,5	1
Концентрация гемоглобина	100,5	1,074359	119	0,534615
СОЭ	18,5	1,529487	6	1
ИЛ- 4	4,15	1,023077	3,95	0,833333
ИЛ-8	12,15	1,047436	13,25	0,896154
ФНО	30,65	1,235897	29,2	0,941026
Гомоцистеин	22,8	1,021795	17,65	0,730769

Объединенный анализ диагностической точности ФК при дифференциальной диагностики ВЗК показал ППК 0,98 (СО 0,012) и представлена на рисунке 1. Анализ ROC- кривой выполнялся, чтобы оценить взаимосвязь между чувствительностью и специфичностью.

Оценка индивидуальной чувствительности была равномерно сгруппирована вокруг суммарной оценки кальпротектина 126 мкг/г, что свидетельствует об отсутствии систематической ошибки [124].

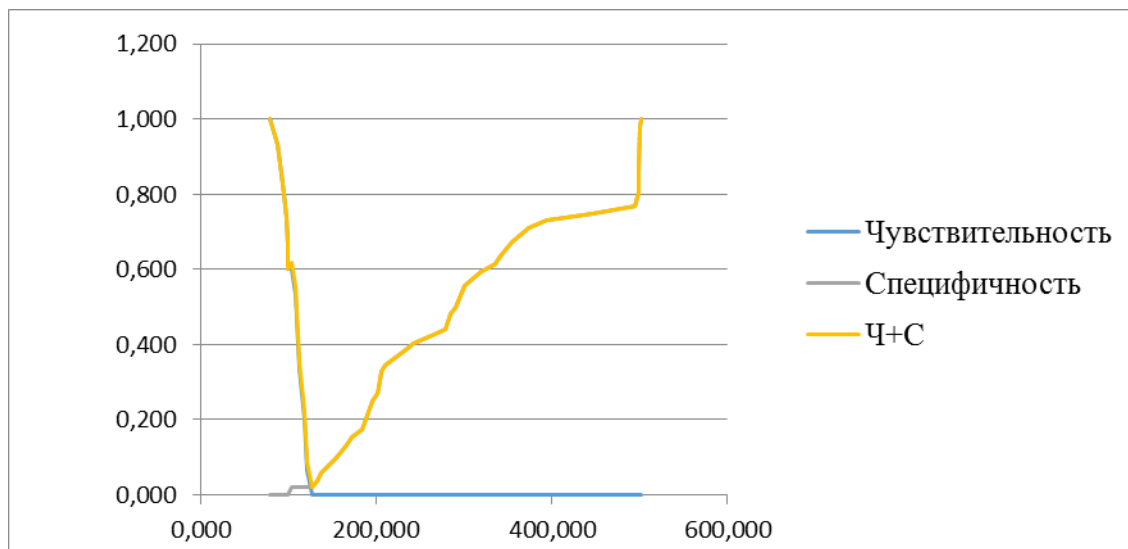
Анализ показал, что на пороговом уровне 100 мкг/г диагностическая точность кальпротектина (ППК 0,981) выше, чем на пороговом уровне 50 мкг/г (ППК 0,94) и имеет тенденцию к более высокой точности (рисунок 1).

Относительно диагностической точности ФК настоящее исследование показывает, что тест потенциально может различать пациентов с ВЗК и

функциональной патологией, а также оценивать риск воспалительного процесса в кишечнике при высоком значении фекального кальпротектина.

Рисунок 1

Пороговый уровень ФК у пациентов с ВЗК



Диагностическая точность лабораторных показателей у пациентов с ВЗК выполнена с использованием статистического пакета и представлена в таблице 39.

Таблица 39

Диагностическая точность лабораторных показателей у пациентов с ВЗК

Лабораторный признак	Площадь под ROC-кривой	Стандартная ошибка
Кальпротектина	0,98	0,012
Эритроциты	0,148	0,046
Лейкоциты	0,941	0,036
Гемоглобин	0,306	0,093
СОЭ	0,801	0,054
ИЛ- 4	0,448	0,081
ИЛ-8	0,483	0,088
ФНО	0,588	0,083
Гомоцистеин	0,398	0,075

При проведении анализа диагностической точности определения концентрации эритроцитов, гемоглобина и СОЭ для дифференциальной диагностики ВЗК площадь под кривой составила 0,148, 0,306 и 0,801 соответственно, что не позволяет использовать данные диагностические маркеры для определения активности воспалительного процесса при незначительном повышении референтных значений [74].

Специфичность концентрации СОЭ возникает при значении более 18,5 мм/ч и может быть использована в качестве диагностического теста для определения остроты воспалительного процесса.

Исследования, сопоставляемые уровни фекального кальпротектина с фекальным выделением лейкоцитов, меченных радиоактивным изотопом обнаружили, что тесты коррелируют друг с другом ($r=0,87$, $p<0,001$). При этом значение концентрации лейкоцитов более 12,9 тыс/мкл достоверно указывает на активность воспалительного процесса и позволяет использовать данный метод в качестве диагностического параметра [42].

Проанализировав площадь под кривой для ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α составило соответственно 0,448, 0,483, 0,558, что позволяет использовать данные диагностические маркеры для оценки воспалительного процесса в кишечнике и способствует развитию и активации процессов воспаления, и нарушению барьерной роли стенки кишки и как следствие к эндогенной интоксикации [49,55].

Результаты собственных исследований подтвердили, что использование у пациентов с ЯК для определения уровня воспалительного процесса неинвазивного маркера ИЛ-4, позволяет при значении более 4,15 нг/мл достоверно утверждать активность воспаления и использовать данный маркер в качестве скринингового [32].

Полученные данные подтверждают роль использования ФНО- α в качестве неинвазивного маркера для определения активности болезни Крона, причем значение выше 30,65 обладает хорошей диагностической точностью и может быть использован в качестве диагностического поиска ВЗК,

функциональных расстройств и оценки активности биологической терапии [13, 25].

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника представляют собой одну из наиболее сложных и не решённых проблем современной гастроэнтерологии [15,125].

Учитывая активность ВЗК, диагноз устанавливается на основе комплекса симптомов, в то время как отдельные наличия признаков, повреждения слизистой оболочки, нарушение взаимодействия иммунной системы кишечника с внешними агентами не дает полную характеристику патологического процесса [27].

Поскольку диагностика классического ВЗК базируется на выявлении клинических изменений, их правильная и однозначная трактовка у разных групп пациентов, в том числе детей имеет принципиальное значение [30]. Вместе с тем, общепринятой трактовки ВЗК и оценки активности воспалительного процесса в настоящее время не существует, учитывая большое количество классификаций и индексов, предусматривающих подразделение по протяженности поражения, макроскопическим и микроскопическим признакам, внекишечным проявлениям [58, 73].

До настоящего времени не обнаружено определенного инфекционного агента, пищевого антигена или внешнего фактора в комплексе с генетическим фактором, который мог в экспериментальных условиях вызвать ВЗК и быть основополагающим фактором в развитии заболевания и поддержании стойкой ремиссии [140].

На основании результатов многочисленных научных исследований, проведенных за последнее время формируется общее представление о ВЗК, как о болезни с полиэтиологичным фактором, вследствие нарушения иммунного ответа на разные патологические антигены с уменьшением противовоспалительного и регенераторного эффекта кишечного эпителия.

Воспалительные заболевания кишечника совместно с другими иммунопатологическими заболеваниями активно пришли на смену кишечным инфекциям, с активным изменением кишечной микробиоты и неконтролируемым приемом антибактериальных препаратов [2].

Многочисленные исследования продемонстрировали, что нарушение иммунной системы кишечника происходит практически на всех звеньях, начиная от барьерной функции эпителия и распознавания антиген паттерн – распознающими рецепторами, передачи сигнала дендритными клетками и сигнальными молекулами и нарушений иммунологической толерантности [35, 36].

Диагноз ВЗК устанавливается по совокупности клинических, лабораторных данных, результатов инструментальных, лучевых методов диагностики и гистологических параметров исследуемых образцов.

Клинические и биохимические анализы крови являются частью первоначального скрининга при подозрении на ВЗК и важным составляющим динамического наблюдения.

В настоящее время разработаны неинвазивные маркеры, с помощью которых можно оценить активность воспалительного процесса в плазме крови и кале при различных заболеваниях, включая аутоимунной природы возникновения (язвенный колит и болезнь Крона) [56].

В этой связи разработка оптимальных невазивных маркеров, представляется одним из перспективных подходов к повышению эффективности стандартных методов обследования и лечения ВЗК и дифференциальной диагностики органической и функциональной патологии ЖКТ [29].

Зачастую воспалительный процесс протекает субклинически, что не удается разглядеть на ранних этапах при классическом методе диагностики, активность воспалительного процесса нарастает в связи с активацией иммунной системы и проявляется с минимальными клиническими проявлениями [135].

Так как, одной из современных концепций патогенеза язвенного колита является изменение аутоиммунной природы, в нашей работе особое внимание было отведено изучению аутоиммунной природы с оценкой воспалительного процесса и применением неинвазивных маркеров крови и кала.

Учитывая роль аутоиммунного процесса в патогенезе ВЗК в последние годы появились публикации об использовании иммунологических препаратов в лечении язвенного колита и болезни Крона [18,127]. Однако следует отметить, что данные исследования малочисленные, носят фрагментарный характер и опираются на ограниченное число наблюдений, поэтому нет убедительных доказательств в достоверности полученных результатов [5].

В настоящее время разработаны неинвазивные маркеры, с помощью которых можно оценить баланс между органической и функциональной патологией, включая ВЗК, без использования дорогостоящих многофункциональных и инструментальных исследований [220].

В этой связи разработка оптимальных биологических маркеров, обладающих невысокой стоимостью и доступностью представляется одним из перспективных подходов к повышению эффективности стандартных методов лечения ВЗК и заболеваний, ассоциированных с аутоиммунным процессом [62, 136].

Полученные нами результаты свидетельствуют, что при обострении заболевания у подавляющего большинства пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (96,8%) идет повышение уровня фекального кальпротектина [170].

При этом степень выраженности воспалительного процесса напрямую зависела от активности воспалительного процесса, протяженности патологического поражения слизистой оболочки толстой кишки и имела четкую взаимосвязь с макроскопическими и микроскопическими

изменениями, что подтверждает роль миграции лейкоцитов в зону поражения [43].

Полученные нами данные совпадают с литературными о наличии активной миграции лейкоцитов в зону поражения и корреляции уровня фекального кальпротектина в зависимости от лейкоцитоза [120].

Уровень фекального кальпротектина напрямую зависит от активности воспалительного процесса у пациентов с ВЗК, причем наименьшее значение кальпротектина как в группе пациентов с язвенным колитом, так и в группе пациентов с болезнью Крона при минимальной (легкой) степени активности заболевания и максимальные значения – при тяжелом течении [254].

Уровень ФК коррелирует с протяженностью поражения (дистальное- 483 мкг/г, тотальное- 528 мкг/г) у пациентов с язвенным колитом по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствует о наличии синдрома эндогенной интоксикации и активной миграции лейкоцитов в зону поражения. В исследуемых группах пациентов было выявлено, что по мере нарастания активности воспалительного процесса идет повышение уровня фекального кальпротектина [99].

В нашем исследовании уровень фекального кальпротектина напрямую коррелировал с эндоскопическими индексами активности язвенного колита и зависел от степени повреждения толстой кишки, с минимальным уровнем при грануляциях (58,7 мкг/г) и максимальным при наличие активного эрозивно- язвенного процесса (490,7 мкг/г).

При этом на пороговом уровне 100 мкг/г диагностическая точность кальпротектина (ППК 0,981) выше, чем на пороговом уровне 50 мкг/г (ППК 0,94) и может быть использована в качестве более точного параметра.

Полученные нами данные совпадают с литературными о чувствительности ФК 0,95 (95% ДИ 0.93-0.97), специфичность 0,91 (95% ДИ 0,86-0,91) [205].

Пациенты с активным воспалительным процессом в кишечнике имели повышенное значение ФК 126 мкг/г, учитывая объединенный анализ диагностической точности. Использование ФК в качестве скринингового теста для населения в целом и для оценки воспалительного процесса в кишечнике будет обладать хорошей диагностической точностью при пороговом значении более 100 мкг/г (в нашем исследовании при значении более 126 мкг/г) [259]. Исследование концентрации ФК с лейкоцитами, указывают что значение концентрации лейкоцитов более 12,9 тыс/мкл достоверно указывает на диагностическую точность воспалительного процесса в кишечнике и может быть использован в качестве скринингового теста только совместно с другими лабораторно- диагностическими методами [133].

Специфичность концентрации СОЭ возникает при значении более 18,5 мм/ч и может быть использована в качестве диагностического теста для определения остроты воспалительного процесса у пациентов с ВЗК только при значительном повышении референтных значений [53, 165].

Использование лабораторного параметра СОЭ для определения активности воспалительного процесса не достоверно, вследствие сопутствующей патологии и низкой чувствительности, специфичности при патологии кишечника [100].

Полученные результаты свидетельствуют, что у пациентов с болезнью Крона наблюдались схожие результаты: уровень фекального кальпротектина коррелирует со степенью активности воспалительного процесса, протяженностью поражения (эндоскопическими индексами) и наличием внекишечных осложнений [132].

Полученные нами данные о существенном повышении гомоцистеина у пациентов с болезнью Крона связано с нарушением микроциркуляции на фоне иммунологических механизмов и активацией про-противовоспалительные механизмы [19, 33].

В исследуемых группах пациентов было выявлено, что по мере нарастания концентрации цитокинов ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α диагностическая точность данных неинвазивных маркеров увеличивается. Причем повышение ИЛ-4, ИЛ-8 в 2 раза, а ФНО- α в 3,7 раза от референтных значений позволяет диагностировать воспалительный процесс в органах и системах без использования дорогостоящих диагностических тестов и инструментальной диагностики [137].

У исследуемой группы пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки превалировало повышение уровня ИЛ-4, ФНО - α в сравнении с ИЛ- 8 и гомоцистеином, ввиду активной стимуляции различных цитотоксических клеток, которые экспрессируют рецепторы к провоспалительному и противовоспалительному цитокинам [134].

У исследуемой группы пациентов с хроническим панкреатитом средней и высокой степени тяжести повышение содержания глюкозы в сыворотке крови увеличено до 5,86 ммоль/л, что связано с нарушением внешне и внутрисекреторной функции поджелудочной железы.

В группах сравнения пациентов с хроническим панкреатитом и группой здоровых пациентов отмечено заметное повышение всех исследуемых показателей: ИЛ-4, ИЛ- 8, ФНО- α , что указывает на модуляцию как локальных, так и системных механизмов защиты организма [138]. Увеличение содержания гомоцистеина у исследуемой группы с хроническим панкреатитом было недостоверным и незначительным, что связано с менее активным поражением сосудистого русла и группой пациентов с алкогольной этиологией поражения поджелудочной железы [51].

Полученные результаты свидетельствуют, что в исследуемых группах, наибольшая концентрация ИЛ-4 у пациентов с хроническим панкреатитом [64]. Высокий уровень ИЛ-4 является отражением активности тяжести патологического процесса в поджелудочной железе и нарушением клеточного и гуморального иммунитета (естественного и специфического), обладающего самостоятельными эффекторными функциями [59]. В действие

цитокинов первого и второго поколения наблюдается активный синергизм, учитывая высокую активность поджелудочной железы ИЛ-4 появляется в цитоплазме Т- клеток через 4 часа с пиком выработки через 72 часа от начала антигенной стимуляции [110].

Известно, что наибольшая концентрация ИЛ-8 у пациентов с хроническим панкреатитом возникает вследствие активной стимуляции провоспалительных хемокинов на иммунокомпетентные клетки, инициируя активный воспалительный процесс [109]. При этом значение от 40 до 80 нг/мл обладает большей прогностической ценностью среди пациентов с ЯБДПК и может использоваться в качестве диагностического маркера [108].

Активность ИЛ-8 активно продуцируется под воздействием бактериальных эндотоксинов, ввиду массивного поражения ткани поджелудочной железы и выхода большого количества активных радикалов. Благодаря активации нейтрофилов в зоне поражения вызывает активный хемотаксис в очаг поражения и имеет прямую связь с тканевой инфильтрацией нейтрофилов [115].

Наибольшее значение в исследуемых группах ФНО- α имел у пациентов с ЯБДПК, ввиду активации данного фактора при геморрагическом некрозе ткани и повышения проницаемости капилляров, при повреждении эндотелия сосудов и формировании внутрисосудистого тромбоза [113, 116]. При этом значение более 80 обладает большей прогностической ценностью среди пациентов с хр. панкреатитом чем у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Уровень гомоцистеина при значении показателя более 20,4 мкмоль/л оказался достоверно выше у пациентов с ЯБДПК с прогностической ценностью 53,7% по сравнению с остальными группами исследуемых пациентов, при этом значение от 3,4 до 20,4 мкмоль/л обладает большей прогностической ценностью среди пациентов с язвенным колитом, чем у пациентов с болезнью Крона и хроническим панкреатитом [11].

Проанализировав площадь под кривой у пациентов с ВЗК для диагностических маркеров ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α составило соответственно 0,448, 0,483, 0,558, что позволяет использовать данные диагностические маркеры для оценки воспалительного процесса в кишечнике вокруг суммарной оценки соответственно для ИЛ-4- 4,15 нг/мл, ИЛ-8- 12,15 нг/мл и ФНО- α -30,65 [37].

Данные литературы свидетельствует, что часть инструментальных исследований особенно в острый период заболевания из-за риска повреждения толстой кишки у пациентов с ВЗК может быть заменено неинвазивными маркерами [54].

Важным фактором использования неинвазивных маркеров активности воспалительного процесса является их относительная дешевизна в сравнении с инструментальными методами диагностики и возможность применения в период лечения и относительной и абсолютной ремиссии [63].

Результаты собственных исследований подтвердили, что становится очевидной важность систематического подхода к мультидисциплинарной проблеме аутоиммунных заболеваний и взаимопонимания и адекватной коммуникации на ранних этапах заболевания между специалистами различных медицинских профилей.

Клинические проявления ВЗК неспецифичны и зачастую протекают как функциональная патология кишечника, без выраженных изменений на макроскопическом уровне [3].

Определенная настороженность в группе пациентов с синдромом раздраженного кишечника, функциональными диспепсиями должна быть направлена на раннее выявление ВЗК и подбор адекватной терапии и динамического наблюдения в период ремиссии с выработкой четкой стратегии лечения и введения пациента [40, 155].

ГЛАВА 5. ВЫВОДЫ

1. Выявление у 91% пациентов с поражением толстой кишки повышения уровня фекального кальпротектина указывает на наличие прямой зависимости между протяженностью поражения и степенью активности воспалительного процесса ($r=0,69$), свидетельствуя о существенной роли миграции лейкоцитов в зону воспаления.

2. У 80,2% пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки выявлено повышение уровня гомоцистеина на 52,6% и отмечена прямая ($r=0,67$) корреляционная связь с активностью воспалительного процесса, что свидетельствует о наличии риска развития сосудистых осложнений, тромбоза.

3. Прогностически ценными значениями неинвазивных воспалительных маркеров при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта являются: для воспалительных заболеваний кишечника уровень фекального кальпротектина более 100 мкг/г (чувствительностью 95% и специфичностью 91% доверительного интервала); для язвенной болезни двенадцатиперстной кишки- ИЛ-8 от 40 до 80 нг/мл (прогностическая ценность 92,1%), ФНО- α более 40 но менее 80 нг/мл (82,3%) и уровень гомоцистеина (53,7%); для хронического панкреатита ИЛ-4 более 40 нг/мл (прогностическая ценность 92,1%), что позволяет рекомендовать использовать их в качестве ранних диагностических маркеров.

4. Использование концентрации уровня фекального кальпротектина более 126 мкг/г, в комплексной терапии рецидива язвенного колита, болезни Крона способствует более быстрому наступлению клинической и эндоскопической ремиссии, позволяет уменьшить на 44% финансовые составляющие дополнительных инструментальных методов.

5. Использование в клиническом обследовании неинвазивных маркеров- гомоцистеин, ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α , кальпротектин позволило

сократить количество лабораторно-инструментальных методов у 58,6% пациентов.

ГЛАВА 6. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая высокую частоту воспалительных заболеваний кишечника в рутинной практике целесообразно проводить неинвазивные мероприятия на ранних сроках заболевания, направленные на определения активности воспалительного процесса в кишечнике без дополнительных инструментальных исследований.

2. Оптимальной схемой оценки воспалительного процесса является определение неинвазивных маркеров с последующим более детальным исследованием пораженных органов и систем.

3. Для профилактики рецидива ВЗК необходимо контролировать концентрацию фекального кальпротектина, учитывая пороговое значение более 126 мкг/г, с последующим контролем показателей каждые 2 недели на фоне приема препаратов 5-АСК, гормонозаместительной терапии или биологической терапии.

4. С целью раннего выявления обострения, а также контроля над эффективностью терапии, возможно использование определения ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α для верификации нозологической формы патологии.

ГЛАВА 7. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахманова А.С. Некоторые особенности клинического течения псориаза и их связь с гомоцистеином сыворотки крови / А.С. Абдрахманова // Астана. – 2006. – № 2. – С. 58-61.
2. Абдулганиева Д.И. Взгляд гастроэнтеролога на биологическую терапию тяжелых форм язвенного колита / А.Х. Одинцова, И.Г. Салихов // Колопроктология. – 2009. – № 3. – С. 43-46.
3. Агапов М.Ю. Эндоскопическая хирургическая тактика при полипах и раннем раке толстой кишки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Ю. Агапов. – Владивосток, 2000. – 23 с.
4. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер ; пер. с нем. А.А. Шептулина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2001. – 500 с.
5. Адо А.Д. Патологическая физиология / А.Д. Адо. – Москва, 2001. – 616 с.
6. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции / Е.М. Аксель, М.И. Давыдов, М.И. Ушаков // Современная онкология. – 2002. – № 4. – С. 141-145.
7. Андреева И.Л. Методические рекомендации по расчету экономической эффективности внедрения результатов научно-исследовательской деятельности в практику здравоохранения / И.Л. Андреева, А.Н. Гуров. – Москва : Панорама, 2016. – 56 с.
8. Ардатская М.Д. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция / М.Д. Ардатская, С.В. Бельмер, В.М. Добрица [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – №5 – С.13-50.
9. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника / М.Д. Ардатская // Медицинский совет. – 2015. – №13. – С.94-99.
10. Арунин Л.И. Морфологическая диагностика желудка и кишечника / Л.И. Арунин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – Москва: Триада-Х, 1998. – 496 с.

11. Баранова И.Е. Клиническое значение гомоцистеинемии / И.Е. Баранова, О.О. Большакова // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 45-50.
12. Барсуков Ю.А. Современные возможности лечения колоректального рака. / Ю.А. Барсуков, В.И. Кныш // Практическая онкология. – 2006. – № 2. – С. 7-16.
13. Белоусова Е.А. Инфликсимаб (ремикеид) в лечении рефрактерных форм болезни Крона / Н.А. Морозова, Н.В. Никитина // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 28-32.
14. Белоусова Е.А. Медиаторы воспаления при язвенном колите и болезни Крона / Е.А. Белоусова, А.Р. Златкина // Международные медицинские обзоры. – 1993. – № 5. – С. 378-386.
15. Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона / Е.А. Белоусова // Фарматека. – 2013. – № 14. – С. 34-43.
16. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е.А. Белоусова. – Тверь : Триада, 2002. – 205 с.
17. Березов Т.Т. Биологическая химия / Т.Т. Березов, Б.Я. Коровин. – Москва : Медицина, 1998. – 286 с.
18. Беталейкин (человеческий рекомбинантный интерлейкин-1 бета) – новый эффективный стимулятор и протектор лейкопоза в условиях комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей / М.Л. Гершанович [и др.] // Вопросы онкологии. – 2000. — Т. 46, № 3. — С. 354-360.
19. Болдырев А.А. Гомоцистеиновая кислота вызывает окислительный стресс лимфоцитов, усиливая токсический эффект NMDA / А.А. Болдырев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – № 7. – С. 39-41.
20. Буянов В.М. Ультразвуковое исследование в диагностике механической кишечной непроходимости / В.М. Буянов, В.Д. Иштуinov, И.А. Дорошев // Медицинская радиология. – 1993. – № 4. – С. 11-13.

21. Владимирова А.А. Лечебно-диагностическая эндоскопическая тактика при эпителиальных новообразованиях толстой кишки небольших размеров : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Владимирова – Иркутск, 2008. – 26с.
22. Владыченская Е.А. Влияние гомоцистеина и гомоцистеиновой кислоты на лимфоциты крысы / Е.А. Владыченская // Ломоносов-2007 : материалы междунар. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых. – Москва, 2007. – С. 179.
23. Владыченская Е.А. Влияние гомоцистеина на дыхательный взрыв нейтрофилов, вызванный индуктором хемотаксиса fMLP / Е.А. Владыченская, А.А. Болдырев // Нейрохимия. – 2009. – Т. 26, № 1. – С. 72-78.
24. Власов П.В. Рентгенодиагностика заболеваний органов пищеварения / П.В. Власов – Москва : Изд. дом «Видар», 2008. – С. 260-266.
25. Возможности системных и топических стероидов в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей / Е.А. Корниенко [и др.] // Лечащий врач. – 2010. – № 4. – С. 82-85.
26. Воробьев Г.И. Диагностика и лечение рака толстой кишки / Г.И. Воробьев, Т.С. Одарюк, Ю.А. Шелыгин // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т.6, № 19. – С. 1244-1258.
27. Воробьев Г.И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Г.И. Воробьев, И.Л. Халиф. – Москва : Миклош, 2008. – С. 8-13.
28. Головенко О.В. Современные принципы лечения воспалительных заболеваний кишечника глюкокортикоидами: пособие для врачей / О.В. Головенко, А.О. Головенко. – Москва, 2015. – 44 с.
29. Голофеевский В.Ю. Опыт применения высоких доз месалазина (салофалька) при лечении тяжелых вариантов обострения язвенного колита / А.В. Герасимова, С.И. Ситкин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2002. – № 4. – С. 20-21.
30. Голофеевский В.Ю. Трудные вопросы стандартной (базисной) терапии воспалительных заболеваний кишечника / В.Ю. Голофеевский, С.И. Ситкин // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 1. – С. 15-17.

31. Губергриц Н.Б. Хроническая абдоминальная боль. Боль при заболеваниях кишечника / Н.Б. Губергриц. – Москва : Медпрактика, 2010. – 408 с.
32. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-35.
33. Дербенева С.А. Гомоцистеин как фактор коронарного риска / С.А. Дербенева, А.В. Погожева // Вопросы питания. – 2003. – № 5. – С. 43-48.
34. Диагностика содержания в плазме крови опухолевой пируваткиназы М2 типа (TuM2-РК) на этапах диагностики, лечения и мониторинга больных колоректальным раком / Н.С. Сергеева [и др.] // Российский Онкологический журнал. – 2007. – № 5. – С. 9-12.
35. Долгушин И.И. Нейтрофилы и гомеостаз / И.И. Долгушин, О.В. Бухарин. – Екатеринбург, 2001. – 278 с.
36. Долгушин И.И. Хемотаксис лейкоцитов: клиническое значение / И.И. Долгушин. – Челябинск : Из-во ЧелГМА, 2006. – 183 с.
37. Друцева С.Г. Интерактивная информационная программа в цитологической диагностике заболеваний толстой и прямой кишок / С.Г. Друцева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 11. – С. 26-30.
38. Ерюхин И.А. Кишечная непроходимость: руководство для врачей / И.А. Ерюхин В.П. Петров, М.Д. Ханевич. – Санкт-Петербург : Питер, 1999. – 448 с
39. Ефремова И.Ю. Эффективность предоперационного ультразвукового исследования / И.Ю. Ефремова, Л.А. Митина, П.Д. Беспалов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 3. – С. 11-22.
40. Зайко С.Д. Иммунохимические экспресс-тесты для диагностики острых кишечных инфекций / С.Д. Зайко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 1. – С. 53-55.
41. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология: нац. рук-во / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 460-465.

42. Изменения поверхностного фенотипа эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов / Э.А. Старикова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 1-2. – С.39-48.
43. Иммунный ответ к кишечной микробиоте при воспалительных заболеваниях кишечника / Д.Д. Мухаметова [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – № 1 (77). – С. 103-107.
44. Исламова Е.А. Возрастные особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Е.А. Исламова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 569-571.
45. Каганов Б.С. Лечебное питание при хронических заболеваниях / Б.С. Каганов, Х.Х. Шарафетдинов. – Москва : Эксмо, 2015. – 269 с.
46. Карамов Э.В. Мукозный иммунитет и его особенности / Э.В. Карамов, А.М. Гарманова, Р.М. Хаитов / Иммунология. – 2008. – № 6. – С. 377-384.
47. Каратеев А.Е. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами / А.Е. Каратеев, В.А. Насонова // Терапевтический архив. – 2004. – № 2. – С. 79-82.
48. Кашин С.В. Новые методики эндоскопического скрининга предопухоловой патологии и колоректального рака и необходимые условия их эффективного применения в клинической практике / С.В. Кашин // Клиническая эндоскопия. – 2009. – № 3. – С. 7-13.
49. Кетлинский С.А. Иммунология для врачей / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина. – Санкт-Петербург, 1998. – 156 с.
50. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2008. – 552 с.
51. Коваль Е.А. Гипергомоцистеинемия и целесообразность ее коррекции у больных ишемической болезнью сердца / Е.А. Коваль, П.А. Каплан // Международный медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 15-17.
52. Козлова И.В. Критерии диагностики различных вариантов течения дивертикулярной болезни кишечника / И.В. Козлова, Д.Н. Мялина // Клиническая медицина. – 2009. – № 10. – С. 46-50.

53. Комаров Ф.И. Биохимические показатели в клинике внутренних болезней / Ф.И. Комаров, Б.Ф. Коровкин. – Москва : Медпресс, 1999. – 420 с.
54. Конович Е.А. IgG, IgM, IgA, секреторный IgA и комплемент C3, C4 и C9 в толстой кишке при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона / Е.А. Конович, Б.В. Киркин, И.Л. Халиф // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. – 1987. – № 1. – С. 71-75.
55. Конович Е.А. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника / Е.А. Конович, И.Л. Халиф, М.В. Шапина / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23, № 4. – С. 69-78.
56. Конович Е.А. Содержание пируваткиназы типа M2 (M2-PK) в плазме крови больных воспалительными заболеваниями толстой кишки / Е.А. Конович, И.Л. Халиф // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 5. – С. 75-79.
57. Корнеева О.Н. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение / О.Н. Корнеева, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 3. – С. 65-70.
58. Корниенко Е.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей / Е.А. Корниенко. – Москва : Прима Принт, 2014. – 208 с.
59. Кот А.О. Исследование уровня цитокинового гомеостаза у детей с хронической гастродуоденальной патологией в периоде обострения / А.О. Кот // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – № 2. – С. 113-116.
60. Котенко С.В. Клонирование кДНК, кодирующих проинтерлейкин-1a и проинтерлейкин-1b / С.В. Котенко // Доклады АН СССР. – 1989. – Т. 309. – С. 1005-1008.
61. Кубанова А.А. Уровень сывороточного фактора некроза опухоли при различных дерматозах / А.А. Кубанова, Л.И. Маркушева, Е.Е. Фомина // Иммунология. – 1998. – № 2. – С. 47-49.
62. Кукес В.Г. Клиническая фармакология / В.Г. Кукес. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.

63. Кучерявый Ю.А. Микроскопический колит : пособие для врача / Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев. – Москва, 2014. – 44 с.
64. Лавренова Г.В. Определение уровней цитокинов сыворотки крови у больных / Г.В. Лавренова, А.С. Симбирцев, Е.Н. Тараканова // Материалы XVII съезда оториноларингологов России. – Нижний Новгород, 2006. – С. 299.
65. Левитан М.Х. Неспецифические колиты / М.Х. Левитан, В.Д. Федоров, Л.Л. Капуллер. – Москва : Медицина, 1980. – 280 с.
66. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей / У. Лейшнер. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 264 с.
67. Лемешко З.А. Значение ультразвуковых исследований в гастроэнтерологии / З.А. Лемешко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – Т. 10, № 2. – С. 84-90.
68. Лемешко З.А. Об ультразвуковом исследовании желудка / З.А. Лемешко // Клиническая медицина. – 1987. – № 6. – С. 17-19.
69. Лемешко З.А. Ультразвуковой метод в амбулаторной диагностике заболеваний кишечника / З.А. Лемешко, Т.П. Турок, Н.И. Панина // Врач. – 2000. – № 3. – С. 25-26.
70. Лемешко З.А. Ультразвуковой метод исследования в диагностике заболеваний желудка и кишечника / З.А. Лемешко, Г.А. Григорьева // Советская медицина. – 1985. – № 3. – С. 99-102.
71. Лемешко З.А. Ультрасонография в диагностике заболеваний желудочно-кишечного тракта : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / З.А. Лемешко. – Москва, 1989. – 44 с.
72. Маев И.В. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1b при геликобактериозе / Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 5. – С. 4-11.
73. Маев И.В. Гастродуоденальная форма болезни Крона / И.В. Маев, Д.Н. Андреев Ю.А. Кучерявый // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – № 5. – С. 5-9.

74. Маев И.В. Новые подходы к диагностике и лечению болезни Крона / И.В. Маев, Д.Н. Андреев // Терапевтический архив. – 2014. – № 8. – С. 4–12.
75. Мансуров Х.Х. Современный взгляд на некоторые спорные вопросы язвенной болезни и хеликобактерной инвазии / Х.Х. Мансуров // Клиническая медицина. – 2005. – № 2. – С. 63-65.
76. Масевич Ц.Г. Современная фармакотерапия хронических воспалительных заболеваний кишечника / Ц.Г. Масевич, С.И. Ситкин // AquaVitae. – 2001. – № 1. – С. 37-41.
77. Матвеева Л.В. Роль цитокинов семейства интерлейкина-1 в желудочном карцерогенезе / Л.В. Матвеева, Л.М. Мосина // Вестник РАМН. – 2012. – № 11. – С. 59-65.
78. Матвеева Л.В. Состояние секреторной и регенераторной функций желудка при карцерогенезе / Л.В. Матвеева, Л.М. Мосина // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 6. – С. 52-56.
79. Маянский А.Н. Клинические аспекты фагоцитоза / А.Н. Маянский, О.И. Пикуза. – Казань, 1993. – 272 с.
80. Медведев В.В. Клиническая лабораторная диагностика. Иммунный статус организма / В.В. Медведев Ю.З. Волчек. – Санкт-Петербург : Медицина, 2006. – 304 с.
81. Насонов Е.Л. Нарушения иммунитета при аутоиммунных заболеваниях / Е.Л. Насонов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – Т. IX, № 4. – С. 43-48.
82. Недифференцируемый неспецифический колит- диагностические и клинические аспекты / О.В. Головенко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, проктологии. – 2001. – Т. 11, № 5. – С. 65-70.
83. Неотложная хирургия груди и живота : рук-во для врачей / Л.Н. Бисенков [и др.]. – Санкт-Петербург : Гиппократ, 2006. – 560 с.

84. Новая методика скрининговой диагностики рака ободочной кишки / Е.В. Вергасова [и др.] // Достижения медицинской науки Беларуси. – Белгород : ЦНМИ, 1999. – Вып. IV. – С. 31.
85. Опыт 20-летнего применения колоноскопии в диагностике опухолей толстой кишки / П.А. Никифоров [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колорктологии. – 1997. – № 5. – С. 93.
86. Орлова Л.П. Клиническое значение ультрасонографии в диагностике рака толстой кишки / Л.П. Орлова // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т.6, № 19. – С. 1258-1264.
87. Особенности течения язвенной болезни ЯБ ДПК у людей пожилого и старческого возраста / Т.Л. Горшенин [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 192-197.
88. Оценка возможностей УЗ-исследования в диагностике патологии желудка / И.В. Маев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – № 8. – С. 33-36.
89. Оценка клинико-эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области / И.В. Никулина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 2. – С. 67-71.
90. Панцырев Ю.М. Оперативная эндоскопия желудочно-кишечного тракта / Ю.М. Панцырев, Ю.И. Галлингер. – Москва : Медицина, 1984. – 192 с.
91. Парфенов А.И. Избыточный рост микрофлоры тонкой кишки как причина лактазной недостаточности /Н.А. Фадеева, И.Н. Ручкина, А.И. Парфенов, П.Л. Щербаков // Терапевтический архив. – 2015. – №2 (87). – С 20-23
92. Парфенов А.И. Роль микрофлоры тонкой кишки в развитии вторичной лактазной недостаточности и возможности ее лечения пробиотиками / И.Н. Ручкина, Н.А. Фадеева, А.И. Парфенов, П.А. Щербаков, А.В. Губина, Н.И. Полева, С.Г. Хомерики, Б.З. Чикунова // Терапевтический архив, 2013. – № 2. –С.21-26.

93. Парфенов А.И. Синдром раздраженного кишечника в свете Римского консенсуса III (2006 г.): 10 лет спустя / А.И. Парфенов, Е.А. Албулова, И.Н. Ручкина // Терапевтический архив. – 2016. № 2 (88). – С. 4-9.
94. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В.К. Островский [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 50-53.
95. Портной Л.М. Почему нужна современная лучевая диагностика рака желудка / Л.М. Портной, О.В. Вятчанин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 4. – С. 79-92.
96. Прозоровский К.В. Стандартизация и возможности трансабдоминального ультразвукового исследования желудка и двенадцатиперстной кишки / К.В. Прозоровский, В.С. Пручанский // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1997. – № 3. – С. 19-22.
97. Пучков Н.В. Роль иммуномодулирующей терапии в общеклинической практике / Н.В. Пучков, А.В. Некрасов // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 34-39.
98. Пятилетний опыт выявления патологии желудочно-кишечного тракта при ультразвуковом исследовании / З.А. Лемешко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – Т. 10, № 5. – С. 133.
99. Разенак Й. Воспалительные заболевания кишечника : практ. рук-во / Й. Разенак, С.И. Ситкин. – Freiburg : Dr. Falk Pharma GmbH, 2010. – 80 с.
100. Ребров А.П. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза / А.П. Ребров, И.В. Воскобой // Терапевтический архив. – 2004. – № 1. – С. 78-82.
101. Региональные особенности хронических воспалительных заболеваний кишечника / А.Х. Одинцова [и др.] // Практическая медицина. – 2010. – № 3. – С. 69-72.

102. Рентгено-ультразвуковая диагностика обтурационной непроходимости ободочной кишки / И.Е. Селина [и др.] // Журнал колопроктологии. – 2014. – № 1. – С. 69-73.
103. Румянцев В.Г. Активность воспаления и потеря плазменных белков при неспецифических воспалительных заболеваниях толстой кишки / В.Г. Румянцев, И.И. Кабанова, Б.В. Киркин // Советская медицина. – 1988. – № 4. – С. 15-17.
104. Ручкина И.Н. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника – новое направление в этиологии и патогенезе функциональных заболеваний / И.Н. Ручкина // Consilium medicum. – 2006. – Экстра вып. – С. 8-12.
105. Самсонов А.А. Место современных антацидов в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев // Приложение Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2014. – № 1. – С. 38-42.
106. Самсонов А.А. Современная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.А. Самсонов // Медицинский вестник. – 2012. – № 9 – (586).
107. Секачева М.И. Проблемы терапии воспалительных заболеваний кишечника и пути их решения / М.И. Секачева // Consilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 45.
108. Симбирцев А.С. Интерлейкин-8 и другие хемокины / А.С. Симбирцев // Иммунология. – 1999. – № 4. – С. 9-14.
109. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9-16.
110. Симбирцев С.В. Цитокины: классификация и биологические функции / С.В. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-22.
111. Ситкин С.И. Применение топических кортикостероидов при болезни Крона и язвенном колите / С.И. Ситкин, Т.Н. Жигалова, Е.И. Ткаченко // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2008. – № 4. – С. 2-6.

112. Ситкин С.И. Топические кортикостероиды в терапии воспалительных заболеваний кишечника / С.И. Ситкин // Фарматека. – 2008. – № 13 (167). – С. 84-89.
113. Смагина Н.В. Особенности иммунитета у мужчин с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / Н.В. Смагина // Журнал микробиологии, вирусологии, иммунологии. – 2000. – № 2. – С. 57-60.
114. Современная лучевая диагностика рака желудка / Л.М. Портной [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2003. – № 3. – С. 22-43.
115. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека / Е.Л. Насонов [и др.] // Терапевтический архив. – 2001. – № 8. – С. 43-46.
116. Содержание фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-1 в сыворотке крови пациентов при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы / Я.В. Благосклонная [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 1998. – № 3. – С. 22-24.
117. Степанов Ю.М. Реалии и перспективы в диагностике заболеваний кишечника / Ю.М. Степанов, Н.С. Федорова // Сучасн. гастроентеролог. – 2010. – № 1. – С. 109-114.
118. Степанов Ю.М. Содержание фекального кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника / Ю.М. Степанов, Н.С. Федорова // Сучасн. гастроентеролог. – 2010. – № 2. – С. 44-48.
119. Сулейманова Р.Н. Возможности ультразвуковой гистометрии в исследовании диффузных поражений печени / Р.Н. Сулейманова, Е.С. Питель // УЗ-диагностики Поволжья и Южного округа : тез. докл. II съезда врачей. – 2001. – Т. 2, № 4. – С. 444.
120. Тец В.В. Руководство к практическим занятиям по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / В.В. Тец. – Москва : Медицина, 2002. – 352 с.

121. Топузов Э.Г. Диагностика и лечение острой кишечной непроходимости при раке толстой кишки / Э.Г. Топузов // Вестник хирургии. – 1989. – № 2. – С. 76-78.
122. Тухтабуллин М.Г. Роль ультразвуковой доплерографии в оценке распространенности рака толстой кишки и желудка / М.Г. Тухтабуллин, Н.А. Савельева, С.Б. Марданова // Достижения и перспективы современной лучевой диагностики : тез. докл. Всерос. науч. форума. – Москва, 2004. – С. 239-240.
123. Ультразвуковая диагностика и дифференциальная диагностика послеоперационных осложнений у больных, перенесших операции на толстой кишке / Л.П. Орлова [и др.] // Ультразвуковая диагностика. – 1998. – № 4. – С. 32-37.
124. Устинова О.И. Здоровье здоровых. Разработка типовых моделей здоровья и компьютерной программы. Дополнительная диспансеризация. Оценка резервов здоровья населения на предмет выявления у населения потенциальных отклонений здоровья / О.И. Устинова. – Москва : Панорама, 2016. – 80 с.
125. Федеральный закон от 22 июля 1993 г. № 5487-1. «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан».
126. Федулова Э.Н. Язвенный колит и болезнь Крона у детей: новые подходы к лечению / Э.Н. Федулова // Медицинский альманах. – 2008. – № 5. – С. 160-163.
127. Фиокки К. Современные патогенетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника / К. Фиокки // Байкальский форум по проблемам воспалительных заболеваний толстой кишки. – 2012. – № 33. – С. 70.
128. Фиокки К. Этиопатогенез воспалительных заболеваний кишечника / К. Фиокки // Колопроктология. – 2015. – № 1. – С. 5-20.
129. Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы, III–IV / И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян. – Санкт-Петербург : Наука, 2001. – 390 с.

130. Фромм Г. Раннее выявление колоректального рака / Г. Фромм, М.Б. Альберт // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т. 8, № 4. – С. 79-82.
131. Хаитов Р.М. Роль паттернраспознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете / Р.М. Хаитов, Б.В. Пиневиц, М.В. Пашенков // Иммунология. – 2009. – № 1. – С. 66-77.
132. Хаитов Р.М. Иммунная система желудочно-кишечного тракта: особенности строения и функционирования в норме и патологии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 4-7.
133. Халиф И.Л. Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника в схемах : пособие для врачей / И.Л. Халиф Е.А. Белоусова. – Москва : Форте принт, 2014. – 40 с.
134. Характеристика апоптотической и функциональной активности лимфоцитов у больных язвенной болезнью / А.А. Останин [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – № 1 (111). – С. 129-134.
135. Хендерсон Джозеф М. Патофизиология органов пищеварения / Джозеф М. Хендерсон. – Москва ; Санкт - Петербург : Бином ; Невский диалект, 1997. – 287 с.
136. Царегородцева Т.М. Интерлейкины при хронических заболеваниях органов пищеварения / Т.М. Царегородцева, М.М. Зотина, Т.И. Серова // Терапевтический архив. – 2003. – № 2. – С. 7-9.
137. Царегородцева Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова. – Москва : Анархис, 2003. – 96 с.
138. Цитокины и цитокиноterapia при болезнях органов пищеварения / Л.Б. Лазебник [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – № 4. – С. 69-72.
139. Цыбульская И.С. Медико-социальные аспекты формирования здоровья детей / И.С. Цыбульская. – Тверь : Твер. гор. типогр., 2013. – 290 с.
140. Черешнев В.А. Иммунологические механизмы локального воспаления / В.А. Черешнев, М.В. Черешнева // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 557-568.

141. Чиссов В.И. Алгоритм выявления онкологических заболеваний у населения РФ : метод. рекомендации / В.И. Чиссов, В.В. Старинский. – Москва, 2009. – 9 с.
142. Шевченко О.П. Белки острой фазы воспаления / О.П. Шевченко // Лаборатория. – 1996. – № 1. – С. 9-17.
143. Шевченко О.П. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение / О.П. Шевченко, Г.А. Олефиренко // Лаборатория. – 2002. – № 1. – С. 3-7.
144. Шептулин А.А. Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра / А.А. Шептулин, А.А. Курбатова // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии. – 2016. - №26(4). – С. 124-128.
145. Шептулин А.А. Хронический гастрит и функциональная диспепсия: существует ли выход из тупика? / А.А. Шептулин // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2012. – № 1. – С. 59–61.
146. Шифрин О.С. Болезнь Крона: особенности патогенеза, клиники, лечения / О.С. Шифрин // Consilium medicum. – 2001. –Т.3, №6. – С. 261–267.
147. Шифрин О. С. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита / О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – № 3. – С. 3-8.
148. Штыгашева О.В. Роль иммунорегуляторных цитокинов в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни, поиск предикторов заболеваний / О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева, В.М. Иптышев // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 88-90.
149. Шульпекова Ю.О. Дифференциальная диагностика синдрома раздраженного кишечника и глютенной энтеропатии / Ю.О. Шульпекова, Е.К. Баранская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 6. – С. 39-47.
150. Ягода А.В. Иммуновоспалительные аспекты язвенного колита / А.В. Ягода, В.В. Павленко // Иммунология. – 2002. – № 3. – С. 178-181.

151. Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori* (вопросы для дискуссии) / Е.В. Вергасова [и др.] // Губернские медицинские вести. – 2002. – № 2. – С. 8-9.
152. Яковенко Э.П. Влияние *Helicobacter pylori* на интрагастральный и интрапищеводный уровень рН у больных с терминальной стадией хр. почечной недостаточности / Э.П. Яковенко, Е.Н. Шерегова, А.Н. Иванов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2007. – № 1–2. М126–127.
153. Яковенко Э.П. Стрессовые язвы: профилактика и лечение / Э.П. Яковенко, А.Л. Левчук, А.В. Яковенко // Фарматека. – 2009. – № 2. – с. 40–43.
154. Ярилин А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752с.
155. A populationbased study of the incidence of malignant small bowel tumors: SEER, 1973-1990 / J.S. Chow [et al.] // Int. J. Epidemiology. – 1996. – Vol. 25, № 4. – P. 722-728.
156. A radioimmunoassay for a granulocyte protein as a marker in studies on the turnover of such cells / M.K. Fagerhol [et al.] // Bulletin European de PhysiopathologieRespiratoire. – 1980. – Vol. 16, Suppl. – P. 273-282.
157. A study on the diagnosis of drowning by examination of lung chlorophyll(a) of planktons with a spectrofluorophotometer / J. Qu [et al.] // Forensic Sci. Int. – 1992. – Vol. 53. – P. 149-155.
158. Acute lower intestinal bleeding. Part II: Etiology, therapy, and outcomes / G.R. Zuckerman [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 1999. – Vol. 49, № 2. – P. 228-238.
159. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 197-201.
160. An annotated algorithmic approach to upper gastrointestinal bleeding / G.M. Eisen [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2001. – Vol. 53, № 7. – P. 853-858.
161. Assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye spraying: can significant lesions be distinguished? / S. Kato [et al.] // Endoscopy. – 2001. – Vol. 33. – P. 306-310.

162. Baker L.C. Expanded use of imaging technology and the challenge of measuring value / L.C. Baker, S.W. Atlas, C.C. Afendulis // Health Aff. (Millwood). – 2008. – Vol. 27. – P. 1467-1478.
163. Blumberg R.S. Characterization of CD1d in mucosal immune function: an immunotherapeutic target for inflammatory bowel disease / R.S. Blumberg // Keio. J. Med. – 2001. – Vol. 50. – P. 39-44.
164. Buchman A. Inflammatory Diseases of the small intestine / A. Buchman // Atlas of CapsulEndoscopy. – Given : Imaging Inc., 2002. – P. 131.
165. Cancer of the small intestine / D.G. Goit [et al.] // Principles and Practice of Oncology. – Philadelphia, 1997. – P. 1128-1143.
166. Cheung J. Acetylsalicylic acid use in patients with acute myocardial infarct and peptic ulcer bleeding / J. Cheung // Can. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 23. – P. 619-623.
167. Clinical Features of Symptomatic Meckel's Diverticulum in Children: Comparison of Scintigraphic and Non-scintigraphic Diagnosis / J.H. Rho [et al.] // Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr. – 2013. – Vol. 16. – P. 41-48.
168. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study / K.W. Schroeder [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 317 – P. 1625-1629.
169. Computed tomography in the diagnosis of inflammatory bowel disease-methodology of MSCT and clinical results / H. Bitterling [et al.] // Radiologe. – 2003. – Vol. 43. –P. 17-25.
170. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease / A.G. Roseth, P.N. Schmidt, M.K. Fagerhol // Scand. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 34. – P. 50-54.
171. CT colonography («virtual colonoscopy»): is it ready for colorectal cancer screening? / J.P. Heiken [et al.] // Cancer Imaging. – 2003. – № 3. – P. 146-148.

172. Culliford A. The value of wireless capsule endoscopy in patients with complicated celiac disease / A. Culliford // *Gastrointest.Endosc.* – 2005. – Vol. 62. – P. 55-60.
173. Danese S. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications / S. Danese, C. de la Motte, C. Fiocchi // *The American Journal of Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 99, № 5. – P. 938-945.
174. Detection of diatoms in blood by a combination of membrane filtering and chemical digestion / M. Funayama [et al.] // *Forensic. Sci. Int.* – 1987. – Vol. 34. – P. 175-182.
175. Diagnosing small bowel tumors with capsule endoscopy / G.M. Cobrin [et al.] // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 26, Suppl. 2. – P. 1322.
176. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy / S. Kudo [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 1996. – Vol. 44. – P. 8-14.
177. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children / A. Carroccio [et al.] // *Clin.Chem.* – 2003. – Vol. 49. – P. 861-867.
178. Diverticulitis of the jejunum. Clinical and radiological features / E.C. Benya [et al.] // *Gastrointestinal Radiology.* – 1991. – Vol. 16. – P. 24-28.
179. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins / R. Donato // *Microscopy Research and Technique.* – 2003 – Vol. 60, № 6. –P. 540-551.
180. Electrochemical activation of electrodes for amperometric detection of nitric oxide / B.W. Allen [et al.] // *Nitric Oxide.* – 2003. –Vol. 8. – P. 243-252.
181. Elitsur Y. The diagnostic accuracy of serologic markers in children with IBD: the West Virginia experience / Y. Elitsur, Z. Lawrence, N. Tolaymat // *J. Clin.Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 39. – P. 670-673.
182. Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel // *NICE Diagnostics Guidance.* –2013. – № 1. – P. 1-58.
183. 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.

184. Fecal S100A12: a novel noninvasive marker in children with Crohn's disease / N.S.H. de Jong [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2006. – Vol. 12, № 7. – P. 566-572.
185. Flat adenomas in the National Polyp Study: is there increased risk for high-grade dysplasia initially or during surveillance? / M.J. O'Brien [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 2. – P. 905-911.
186. Frommer D.J. What's new in colorectal cancer screening? / D.J. Frommer / J. *Gastroenterol. Hepatol.* – 1998. – Vol. 13, № 5. – P. 528-533.
187. Fukui Y. A new method for detecting diatoms in human organs / Y. Fukui, M. Hata // *Forensic. Sci. Int.* – 1980. – Vol. 16. – P. 67-74.
188. Gado A.S. Clinical outcome of acute upper gastrointestinal hemorrhage among patients admitted to a government hospital in Egypt / A.S. Gado [et al.] // *Saudi. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. – P. 34-39.
189. Gastrointestinal inflammation after bone marrow transplantation: graft-versus-host disease or opportunistic infection? / B. Jones [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 1988. – Vol. 150. – P. 277-281.
190. Henke C.J. Work loss costs due to peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease in a health maintenance organization / C.J. Henke // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 788-792.
191. Ileitis in ulcerative colitis: is it a backwash? / A.S. Abdelrazeg [et al.] // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 2005. – Vol. 48, № 11. – P. 2038-2046.
192. Intussusception: Barium or air? / S.B. Palder [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 1991. – Vol. 26. – P. 271-275.
193. Inverted Meckel's diverticulum as a cause of occult lower gastrointestinal hemorrhage / O.M. Rashid [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. – P. 6155-6159.
194. Jamarillo E. Endoscopic appearance of serrated adenomas in the colon / E. Jamarillo, S. Tamura, H. Mitomi // *Endoscopy*. – 2005. – Vol. 37, № 3. – P. 254-260.

195. Jaramillo E. Flat neoplastic lesions of colon and rectum detected by high-resolution video endoscopy and chromoscopy / E. Jaramillo // *Gastrointest. Endosc.* – 1995. – Vol. 42. – P. 114-122.
196. Jemal A. Cancer statistics, 2009 / A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2009. – Vol. 59. – P. 225-249.
197. Johne B. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin / B. Johne // *Molecular Pathology.* – 1997. – Vol. 50, № 3. – P. 113-123.
198. Keroack M. Wireless capsule endoscopy / M. Keroack // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 20. – P. 474-481.
199. Lactoferrin in whole gut lavage fluid as a marker for disease activity in inflammatory bowel disease: comparison with other neutrophil-derived proteins / M. Kayazawa [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 360-369.
200. Levin B. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology / B. Levin // *CA Cancer J. Clin.* – 2008. – Vol. 58. – P. 130-160.
201. Lin O.S. Less stick, more carrot: measuring and improving patient satisfaction with endoscopic procedures / O.S. Lin // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – Vol. 69 – P. 892-895.
202. Maglinte D.D.T. Barium enema after colorectal biopsies: experimental data / D.D.T. Maglinte // *J. Roentgenol.* – 1982. – Vol. 139. – P. 693-697.
203. Meissner H.I. Patterns of colorectal cancer screening uptake among men and women in the United States / H.I. Meissner // *Cancer Epidemiol. Biomarker Prevent.* – 2006. – Vol. 15. – P. 389-394.
204. Menezes M. Symptomatic Meckel's diverticulum in children: a 16-year review / M. Menezes // *Pediatr. Surg. Int.* – 2008. – Vol. 24. – P. 575-577.
205. Mucosal inflammation in inflammatory bowel disease can reliably be predicted with the fecal calprotectin test / G. D'Haens [et al.] // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132. – P. 174.

206. Mukai M. Does the external appearance of a Meckel's diverticulum assist in choice of the laparoscopic procedure? / M. Mukai // *Pediatr. Surg. Int.* – 2002. – Vol. 18. – P. 231-233.
207. Neutrophil derived human S100A12 (EN-RAGE) is strongly expressed during chronic active inflammatory bowel disease / D. Foell [et al.] // *Gut.* – 2003. – Vol. 52, № 6. – P. 847-853.
208. Neutrophil-derived S100A12 is profoundly upregulated in the early stage of acute Kawasaki disease / F. Ye [et al.] // *The American Journal of Cardiology.* – 2004. – Vol. 94, № 6. – P. 840-844.
209. Noblett H. Treatment of uncomplicated meconium ileus by gastrograffin enema / H. Noblett // *J. Pediatr. Surg.* – 1969. – № 4. – P. 190-197.
210. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases / M. Pennazio [et al.] // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126. – P. 643-653.
211. Palmer K.R. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines / K.P. Palmer // *Gut.* – 2002. – Vol. 51. – P. 1-6.
212. Perera C. S100 Calgranulins in inflammatory arthritis / C. Perera // *Immunology and Cell Biology.* – 2010. – Vol. 88, № 1. – P. 41-49.
213. Powrie F. T-cells in inflammatory bowel disease: protective and pathogenic roles / F. Powrie // *Immunity.* – 1995. – Vol.3. – P. 171-174.
214. Pozniak M. Current status of small bowel ultrasound / M. Pozniak // *Radiologie.* – 1990. – Vol. 30, № 1. – P. 254-265.
215. Prasad T.R. Laparoscopic-assisted resection of Meckel's diverticulum in children / T.R. Pozniak // *JSLS.* – 2006. – Vol. 10. – P. 310-316.
216. Prevalence of clinically important histology in small adenomas / L.F. Butterly [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 4, № 3. – P. 343-348.
217. Prospective comparative study of technetium-99m-WBCs and indium-111-granulocytes for the examination of patients with inflammatory disease / J.W. Arndt [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1993. – Vol. 20. – P. 195-200.

218. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides / M.A. Hofmann [et al.] // *Cell*. – 1999. – Vol. 97, № 7. – P. 889-901.
219. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease / D. Desai [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2007. – Vol. 25, № 3. – P. 247-255.
220. Rice-Oxley J.M. What is ulcerative colitis? / J.M. Rice-Oxley // *Lancet*. – 1953. – Vol. 2. – P. 38.
221. Rockey D.C. Occult gastrointestinal bleeding / D.C. Rockey // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 38-44.
222. Røseth A.G. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease / A.G. Røseth // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 39, № 10. – P. 1017-1020.
223. Rudolph W.G. Indeterminate colitis: the real story / W.G. Rudolph // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 2002. – Vol. 45, № 1. – P. 1528-1534.
224. Ruscher K.A. National trends in the surgical management of Meckel's diverticulum / A. Ruscher // *J. Pediatr. Surg.* – 2011. – Vol. 46. – P. 893-896.
225. Sahai A.V. An assessment of the potential value of endoscopic ultrasound as a cost-minimizing tool in dyspeptic patients with persistent symptoms / A.V. Sahai // *Endoscopy*. – 2001. – Vol. 33. – P. 662-667.
226. Sai Prasad T.R. Meckel's diverticular complications in children: is laparoscopy the order of the day? / T.R. Sai Prasad // *Pediatr. Surg. Int.* – 2007. – Vol. 23. – P. 141-147.
227. Schachter H. Definitions of inflammatory bowel disease of unknown etiology / H. Schachter, J.B. Kirsner // *Gastroenterology*. – 1975. – Vol. 68. – P. 591-600.
228. Sekiguchi R. Ultrasound: Advances in imaging with tissue harmonic imaging / R. Sekiguchi, M. Satake Breast // *The Radiologist*. – 2001. – № 8. – P. 213-220.
229. Sero-reactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with disease severity and progression, but not NOD2/CARD15 genotype / I.D. Arnott [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99. – P. 2376-2384.

230. Shapiro JA, Colorectal cancer test use from the 2005 National Health Interview Survey / J.A. Shapiro // *Cancer Epidemiol. Biomarker Prevent.* – 2008. – Vol. 17. – P. 1623-1630.
231. Shimuzu S. Value of endoscopic ultrasonography in the assessment of inflammatory bowel disease / S. Shimuzu // *Endoscopic.* – 1992. – Vol. 24. – P. 354-358.
232. Sidoroff M. High-sensitivity C-reactive protein in paediatric inflammatory bowel disease / M. Sidoroff // *World Journal of Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 16, № 23. – P. 2901-2906.
233. Sipponen T. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin : correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings / T. Sipponen // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007. – Vol. 13. – P. 1-7.
234. Sipponen T. Fecal calprotectin and S100A12 have low utility in prediction of small bowel Crohn's disease detected by wireless capsule endoscopy / T. Sipponen // *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 47, № 7. – P. 778-784.
235. Skin lesions associated with gastrointestinal diseases / M.L. Bennett [et al.] // *Atlas of gastroenterology.* – 3 ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2003. – P. 127-145.
236. Small bowel tumors: analysis of tumorlike lesions, benign and malignant neoplasms / S. Matsuo [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncology.* – 1994. – Vol. 20, № 1. – P. 47-51.
237. Sonnenberg A. Time trends of ulcer mortality in Europe / A. Sonnenberg // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132. – P. 2320-2327.
238. Speel E.J.M. Signal amplification for DNA and mRNA / E.J.M. Speel // *Methods in Molecular Biology : hybridization Protocols* / ed. I.A. Darby. – Totowa ; New York : Humana Press Inc., 1998. – Vol. 123. – P. 195-216.
239. Stein M. Pneumatic reduction of intussusceptions : 5-year experience / M. Stein, D. Alton, A. Daneman // *Radiology.* – 1993. – Vol. 183. – P. 681-684.
240. Steinbakk M. Antimicrobial action of a calcium binding leukocyte L-1 protein, calprotectin / M. Steinbakk // *Lancet.* – 1990. – Vol. 336. – P. 763-765.

241. Straube S. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use / S. Straube // *BMC Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 41.
242. Studies on detection method of planktons contained chlorophyll by fluorescence / T. Okada [et al.] // *Jpn. J. Leg. Med.* – 1983. – Vol. 37. – P. 194-197.
243. Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining (see comments) / A. Yokoyama [et al.] // *Cancer.* – 1995. – № 76. – P. 928-934.
244. Temporal trends in the relative prevalence of dysphagia etiologies from 1999–2009 / T. Kidambi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. – P. 4335-4341.
245. The effect of erythromycin on video capsule endoscopy intestinal–transit time / G.R. Caddy [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2006. – Vol. 63. – P. 262-266.
246. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study / C.N. Bernstein [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 559-1568.
247. The extent of inflammatory lesions in ulcerative colitis assessed by radiology, colonoscopy and endoscopic biopsies / N. Gabrielsson [et al.] // *Gfastrointest. Rad.* – 1979. – № 4. – P. 395-400.
248. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of live / D.A. Revocki [et al.] // *Am. J. Med.* – 1998. – Vol. 104. – P. 252-258.
249. The use of gold electrodes in the electrochemical detection of nitric oxide in aqueous solution / F. Bedioui [et al.] // *J. Electroanal. Chem.* – 1994. – Vol. 377, № 1-2. – P. 295-298.
250. Theocharis G.J. Changing trends in the epidemiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal GI bleeding in a defined geographical area in Greece / G.J. Theocharis // *Clin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 42. – P. 128-133.
251. Thomas R.D. Calibration and validation for erythrocyte sedimentation tests: role of the International Committee on Standardization in Hematology reference procedure / R.D. Thomas // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine.* – 1993. – Vol. 117, № 7. – P. 719-723.

252. Tibble J. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease / J. Tibble // *Gut*. – 2000. – Vol. 47. – P. 506-513.
253. Tillett W.S. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus / W.S. Tillett, T. Francis // *The Journal of Experimental Medicine*. – 1930. – Vol. 52, № 4. – P. 561-571.
254. Tsianos E.V. bowel adenocarcinoma presenting as first manifestation of Crohn's disease / E.V. Tsianos // *Gut*. – 1999. – Vol. 45, Suppl. 5. – P. 281.
255. Turner D. Faecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis: a prospective multicentre comparison of predicting outcomes and monitoring response / D. Turner // *Gut*. – 2010. – Vol. 59, № 9. – P. 1207-1212.
256. Van Antwerp. Suppression of TNF-alpha-induced apoptosis by NF-kappa B / Van Antwerp // *Science*. – 1996. – Vol. 274. – P. 787-789.
257. Van de Logt F. Day AS. S100A12: a noninvasive marker of inflammation in inflammatory bowel disease / F. Van de Logt // *Journal of Digestive Diseases*. – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 62-67.
258. Van Leerdam M.E. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding / M.E. Van Leerdam // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. – 2008. – Vol. 22. – P. 209-224.
259. Von Roon A.C. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy / A.C. Van Roon // *Am. J. Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 102. – P. 803-813.
260. Wassell J. Faecal calprotectin: a new marker for Crohn's disease? / J. Wassell // *Ann. Clin. Biochem*. – 2004. – Vol. 41. – P. 230-232.
261. Waugh N. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation / N. Waugh // *Health Technology Assessment*. – 2013. – Vol. 17, № 55. – P. 1-211.
262. Wijers O.B. Ultrasonography and endosonography in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease / O.B. Wijersa // *Endoscopy*. – 1992. – Vol. 24, № 8. – P. 559-564.

263. Wireless capsule video endoscopy: a new diagnostic method for aortoduodenal fissure / B. Gonzalez-Suarez [et al.] // *Endoscopy*. – 2002. – Vol. 34. – P. 938.
264. Wojciech S. Acute ulcerative jejunal diverticulitis: Case report of an uncommon entity / S. Wojciech // *Journal of Medicine and Life*. – 2008. – Vol. 5, № 3. – P. 308-310.
265. Woubet T.K. Complicated small-bowel diverticulosis: A case report and review of the literature / T.K. Woubet // *World Journal of Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 13. – P. 2240-2242.
266. Yamamoto-Furusho J.K. β 2 microglobulin levels and high sensitive C-reactive protein as markers of histological activity in patients with chronic idiopathic ulcerative colitis / J.K. Yamamoto-Furusho // *Gaceta Medica de Mexico*. – 2010. – Vol. 146, № 1. – P. 31-35.
267. Zauber A.G. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force / A.G. Zauber // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 149, № 9. – P. 659-669.
268. Zuckerman G.R. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding / G.R. Zuckerman // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 118. – P. 201-211.