Частота выявления некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с воспалительными заболеваниями кишечника

Г.Г. БАБАЕВА¹, З.М. БАБАЕВ²

¹Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан;

²«MedEra Hospital», Баку, Азербайджан

Резюме

Цель исследования. Целью исследования было определить частоту выявления некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК).

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе кафедры терапии АзГИУВ им. А. Алиева, отделения воспалительных заболеваний кишечника «MedEra Hospital» и «Memorial Klinika» в период с марта 2015 г. до сентября 2017 г. У всех обследуемых определяли гомоцистеин (Axis-Shield, метод иммуноферментного анализа – ИФА) и высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ; Biomerica, метод ИФА) в крови, альбумин (MicralTest, Roche Diagnostics) в моче. В исследование было включено 87 пациентов с ВЗК (диагноз был подтвержден на основе рекомендаций ECCO), у которых не было жалоб на церебро-, кардио- и нефро-васкулярную патологию в анамнезе.

Результаты и обсуждение. В группе пациентов с болезнью Крона (БК; $n=48$) у 45 (93,7%) больных уровень гомоцистеина повышен и составил в возрасте 15–60 лет в среднем $29,3 \pm 2,2$ (от 12,9 до 48,7) мкмоль/л; а среди больных старше 60 лет – $19,8 \pm 1,4$ (от 16,5 до 34,6) мкмоль/л. У 31 из 48 (64,5%) выявлено повышение уровня вч-СРБ в пределах 4,3–47,1 мг/л, из них у 14 больных – до 10,0 мг/л, у 8 больных – от 10,1 до 20,0 мг/л, а у 9 пациентов – более 20,0 мг/л. У 47 из 48 (97,9%) выявлена альбуминурия (как микро-, так и макроальбуминурия), составившая в среднем $28,7 \pm 1,3$ (от 22,8 до 98,5) мг/л.

Из 39 пациентов с язвенным колитом (ЯК) у 33 (84,6%) уровень гомоцистеина повышен и составил в группе до 60 лет $14,9–48,7$ мкмоль/л, а в группе больных старше 60 лет он колебался в пределах $16,9–41,7$ мкмоль/л. В данной группе больных у 36 (92,3%) выявлено повышение уровня вч-СРБ в пределах 3,5–118,7 мг/л; из них у 17 больных – до 10,0 мг/л, у 6 больных – 10,1–20,0 мг/л, у 13 пациентов – более 20 мг/л. Из 39 пациентов с ЯК у 24 (61,5%) выявлена альбуминурия (как микро-, так и макроальбуминурия), которая составила $21,9–146,5$ мг/л.

Заключение. Частота выявления некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции при БК составляла в среднем 85,3%: для гомоцистеина – 93,7%; для вч-СРБ – 64,5%; для альбуминурии – 97,9%, а при ЯК – 79,4%: для гомоцистеина – 84,6%; для вч-СРБ – 92,3%; для альбуминурии – 61,5%. Из-за высокой распространенности этих маркеров пациенты с ВЗК нуждаются в мультидисциплинарном подходе.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, гомоцистеин, альбуминурия, высокочувствительный С-реактивный белок, воспалительные заболевания кишечника.

Frequency of detection of some markers of endothelial dysfunction in patients with inflammatory bowel diseases

Г.Н. BABAYEVA¹, Z.M. BABAYEV²

¹A. Aliyev Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors, Baku, Azerbaijan;

²«MedEra Hospital», Baku, Azerbaijan

Aim. The purpose of our study was to determine the frequency of detection of some markers of endothelial dysfunction in patients with inflammatory bowel disease (IBD).

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the Therapy Department of of A. Aliyev Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors, the Department of Inflammatory Bowel Diseases "MedEra Hospital" and "Memorial Klinika" between March 2015 and September 2017. In patients with ulcerative colitis and Crohn's disease, homocysteine (Axis-Shield, IFA method) and hs-CRP (Biomerica, IFA method) in the blood, albumin (MicralTest, Roche Diagnostics) in urine were determined. The study included 87 patients with inflammatory bowel diseases (the diagnosis was confirmed on the basis of ECCO recommendations) in whom there was no history of nephro-, cerebro- and cardiovascular pathology in the anamnesis.

Results and discussion. Of the 48 patients with Crohn's disease, 45 homocysteine levels were elevated and comprised 12.9–48.7 $\mu\text{mol/L}$ in the 15–60 year old; and in the group of patients older than 60 years fluctuated within 16.5–34.6 $\mu\text{mol/L}$. Out of 48 patients with Crohn's disease, 47 showed both albuminuria (micro- and macroalbuminuria) and was 22.8–98.5 mg/L. Of the 48 patients with Crohn's disease, 31 had an increase in hs-CRP between 4.3–47.1 mg/L; of them in 14 patients less than 10 mg/L, in 8 patients from 10.1–20.0 mg/L, and in 9 patients it ranged more than 20.0 mg/L.

Of the 39 patients with ulcerative colitis, the level of homocysteine in 33 was elevated and amounted to 13.4–48.7 $\mu\text{mol/L}$ in the 17–40 year old group; in the 41–59 year old group, 14.9–31.3 $\mu\text{mol/L}$; and in the group of patients older than 60 years fluctuated within the range of 16.9–41.7 $\mu\text{mol/L}$. Out of 39 patients with ulcerative colitis, 24 had albuminuria (both micro- and macroalbuminuria) and was 21.9–146.5 mg/L. Of 39 patients with ulcerative colitis in 36, an increase in hs-CRP was observed in the range 3.5–118.7 mg/L; of them in 17 patients less than 10 mg/L, in 6 patients from 10.1–20.0 mg/L, in 13 patients it ranged more than 20.0 mg/L.

Conclusion. The frequency of detection of some markers of endothelial dysfunction in Crohn's disease was on the average 85.3%: for homocysteine 93.7%; for hs-CRP 64.5%; for albuminuria 97.9%, and for ulcerative colitis averaged 79.4%: for homocysteine, 84.6%; for hs-CRP 92.3%; for albuminuria 61.5%. Because of the high incidence of these markers, patients with inflammatory bowel diseases need a multi-disciplinary approach.

Keywords: endothelial dysfunction, homocysteine, albuminuria, high-sensitivity C-reactive protein, inflammatory bowel disease.

БК – болезнь Крона
 ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
 вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
 ИФА – иммуноферментный анализ

СПВ – скорость пульсовой волны
 ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа
 ЭД – эндотелиальная дисфункция
 ЯК – язвенный колит

В последние годы большое внимание уделяется изучению состояния сосудистого эндотелия при различных заболеваниях. Клетки эндотелия вовлечены во все фазы острого и хронического воспаления, такие как начальная вазодилатация, увеличение сосудистой проницаемости, прилипание, трансмиграция и активация лейкоцитов, ангиогенез и фиброплазия. Известно, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является предиктором и неизменным компонентом патогенеза многих заболеваний [1, 2]. В настоящее время доказана роль ЭД в развитии сердечно-сосудистых [3–5], неврологических заболеваний [6], болезней легких и желудочно-кишечного тракта [1, 7–14].

Нами рассмотрены основные аспекты ЭД на примере воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

Целью нашего исследования являлось определение частоты обнаружения некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с ВЗК.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе кафедры терапии АзГИУВ им. А. Алиева, отделения воспалительных заболеваний кишечника «MedEra Hospital» и «Memorial Klinika» в период с марта 2015 г. по сентябрь 2017 г.

Обследован 101 пациент с ВЗК, у которых в анамнезе не было указаний и жалоб на церебро-, кардио- и нефроваскулярную патологию. Из них 9 отказались от участия в исследовании, а 5 человек исключены из-за коморбидных состояний (двое – с артериальной гипертензией, один – с хронической почечной недостаточностью, двое – из-за перенесенных хирургических вмешательств).

В исследование включено 87 пациентов с ВЗК – 41 женщина (47,1%) и 46 мужчин (52,9%). Возраст больных составил 17–78 лет (в среднем – 31,3±2,7 года). Срок заболевания до обращения к врачу-специалисту составил 1,9–7,2 года (в среднем – 3,9±1,1). В качестве контрольных групп обследованы 20 пациентов с диагнозом «синдром раздраженного кишечника» (СРК; группа К1) и 15 добровольцев (группа К2), не предъявляющих никаких жалоб. Обе контрольные группы сопоставимы с основной по половозрастному составу.

Амбулаторно обследованы 74 больных; 13 человек находились на стационарном лечении. Диагноз заболевания устанавливали на основании общепринятых критериев, включая результаты клинического, лабораторно-инструментального и патогистологического исследований в соответствии с рекомендациями ЕССО. Степень тяжести заболевания оценивали по критериям CDAI и TW. Из числа больных 48 (55,1%) страдали болезнью Крона (БК) и 39 (44,8%) – язвенным колитом (ЯК). Из числа обратившихся пациентов на момент первичного осмотра 54 (62,0%) получали медикаментозную терапию по поводу основного заболевания, назначенную врачом по месту жительства, а 33 пациента (37,9%) не получали лечения.

У всех обследуемых определяли гомоцистеин (Axis-Shield, метод иммуноферментного анализа – ИФА) и высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ; Biomeri-

ca, метод ИФА) в крови, альбумин (MicralTest, Roche Diagnostics) в моче. Больные находились на динамическом наблюдении от 9 до 27 мес (в среднем – 14,2±3,8 мес). При необходимости, а также в среднем через каждые 6 мес проводили повторное обследование с использованием вышеуказанных методов.

В статистической обработке полученных результатов применяли общепринятые методы описательной статистики с расчетом средних арифметических величин признака (M), стандартного отклонения (σ), ошибки средней (m). Коэффициент t Стьюдента использовали при сравнении количественных величин в группах, определяли вероятность ошибки (p); межгрупповые различия считали статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами (p) < 0,05. Для установления связи между показателями вычисляли коэффициент корреляции Пирсона (r).

Результаты

Частота выявления маркеров ЭД у больных с ВЗК показана в **таблице**. Среди пациентов с БК ($n=48$) у 45 (93,7%) уровень гомоцистеина был повышен и составил в возрастной группе 15–60 лет в среднем 29,3±2,2 (от 12,9 до 48,7) мкмоль/л; а в группе больных старше 60 лет – 19,8±1,4 (от 16,5 до 34,6) мкмоль/л. У 31 из 48 пациентов (64,5%) было выявлено повышение вч-СРБ в пределах 4,3–47,1 мг/л, из них: у 14 больных – до 10,0 мг/л, у 8 больных – от 10,1 до 20,0 мг/л, а у 9 пациентов – более 20,0 мг/л. Из 48 пациентов с БК у 47 (97,9%) выявлена альбуминурия (как микро-, так и макроальбуминурия), составившая в среднем 28,7±1,3 (от 22,8 до 98,5) мг/л.

Таким образом, частота выявления маркеров ЭД при БК составила в среднем 85,3%.

Из 39 пациентов с ЯК у 33 (84,6%) уровень гомоцистеина был повышен и составил в группе больных до 60 лет 14,9–48,7 мкмоль/л, а в группе больных старше 60 лет он колебался в пределах 16,9–41,7 мкмоль/л. В данной группе больных у 36 (92,3%) выявлено повышение уровня вч-СРБ в пределах 3,5–118,7 мг/л; из них у 17 больных – до 10,0 мг/л, у 6 больных – 10,1–20,0 мг/л, у 13 пациентов – более 20 мг/л. Из 39 пациентов с ЯК у 24 (61,5%) выявлена альбуминурия (как микро-, так и макроальбуминурия), которая составила 21,9–146,5 мг/л.

Частота выявления маркеров ЭД при ЯК составила, таким образом, в среднем 79,4%.

В группе К1 из 20 больных у 2 (10%) отмечалось умеренное повышение гомоцистеина (до 14,8 мг/л), а у 1 (5%) – выявлен микроальбумин в моче. В группе К2 у 1 (6,6%) обследуемого отмечалось незначительное (13,1 мг/л) повышение гомоцистеина в крови. Во всех случаях указанные изменения обнаружены однократно и не являются статистически достоверными ($p>0,05$). При этом в обеих контрольных группах изучаемые показатели статистически до-

Контактная информация:

Бабаева Гюльстан Гамид кызы – PhD, доц. каф. терапии (с курсом физиотерапии) Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева; тел.: +994(55)977-91-19; e-mail: doctorabu@mail.ru; ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5805-3741>

Сведения об авторах:

Бабаев Зейнал Мамед оглы – к.м.н., зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника «MedEra Hospital»

Частота выявления некоторых маркеров ЭД у больных с ВЗК, *n* (%)

Показатель	Больные		
	БК (<i>n</i> =48)	ЯК (<i>n</i> =39)	всего (<i>n</i> =87)
Гомоцистеин:			
всего	45 (93,7)	33 (84,6)	78 (89,6)
до 60 лет (<12 мкмоль/л)	41 (85,4)	30 (76,9)	71 (81,6)
старше 60 лет (<16 мкмоль/л)	4 (8,3)	3 (7,7)	7 (8,0)
вч-СРБ:			
всего	31 (64,5)	36 (92,3)	67 (77,0)
<10 мг/л	14 (29,1)	17 (43,6)	31 (35,6)
10–20 мг/л	8 (16,6)	6 (15,3)	14 (16,1)
>20 мг/л	9 (18,7)	13 (33,3)	22 (25,3)
Альбуминурия:			
всего	47 (97,9)	24 (61,5)	71 (81,6)
микроальбуминурия (20–30 мг/л)	41 (85,4)	20 (51,2)	61 (70,1)
макроальбуминурия (>30 мг/л)	6 (12,5)	4 (10,2)	10 (11,5)

стоверно отличались от результатов в группе больных ВЗК ($p < 0,05$). Данная тенденция имела место и при раздельном анализе показателей контрольных групп с группами ЯК и БК ($p < 0,05$). Сравнительный анализ результатов между группами больных БК и ЯК статистической разницы не выявил ($p > 0,05$).

Обсуждение

По современным представлениям, эндотелий – самый большой в организме человека активный эндокринный орган, диффузно расположенный во всех органах и тканях [15]. Эндотелиальные клетки создают барьер между кровью и тканями, при помощи синтезируемых ими факторов выполняют ряд важных регуляторных функций, к которым относятся: транспортная, вазомоторная [16], гемостатическая [17, 18], пролиферативная.

Стратегическое местоположение эндотелия позволяет ему быть чувствительным к изменениям в системе гемодинамики, сигналам, переносимым кровью, и сигналам подлежащих тканей. Он отвечает на эти изменения, выделяя аутокринные и паракринные вещества. Сбалансированное выделение биологически активных факторов способствует поддержанию гомеостаза [19].

Современное представление об ЭД можно выразить в виде трех взаимодополняющих процессов («триада эндотелиальной дисфункции»): смещение равновесия регуляторов-антагонистов; нарушение реципрокных взаимодействий в системах с обратной связью; образование метаболических и регуляторных «порочных кругов», изменяющих функциональное состояние эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению функции тканей и органов [15].

Таким образом, ЭД можно определить как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ.

ЭД как типовой патологический процесс является ключевым звеном в патогенезе многих заболеваний и их осложнений, в том числе при ВЗК.

Воспалительный процесс в слизистой оболочке кишечника, в частности лейкоцитарная инфильтрация, способствует повреждению эндотелия сосудов слизистой оболочки кишечника, вызывая в ней нарушение микроциркуляции с возникновением микротромбов и дальнейшие трофические изменения [8, 13, 20–22].

ВЗК представляет собой актуальную проблему современной гастроэнтерологии. Особенностью данной группы заболеваний является трансмуральный характер пораже-

ния (БК), при котором в патологический процесс вовлекается весь пищеварительный тракт – от ротовой полости до анального канала; непрерывное поражение слизистой оболочки толстой кишки иммунного характера (ЯК), при котором в патологический процесс вовлекается вся толстая кишка. Поражение лиц молодого возраста, высокая частота развития осложнений и внекишечных проявлений, хроническое рецидивирующее и непрерывное течение с длительной и стойкой утратой трудоспособности, а также высокая частота летальных исходов делают данную проблему социально значимой [23–26]. В связи с новыми данными о патогенезе ВЗК кардинально изменился взгляд на диагностику и лечение данной патологии [15, 27].

Установлено, что у пациентов с БК происходит патологический рост кровеносных сосудов. Особое значение при этом отводится васкулоэндотелиальному фактору роста. Доказано, что повышенные концентрации данного фактора в сыворотке крови коррелируют с активностью заболевания, наличием осложнений, частотой встречаемости колоректального рака, а также поздним ответом на консервативную терапию.

На сегодняшний день малоизученной остается патология сердечно-сосудистой системы у больных с ВЗК. Опубликовано несколько сообщений о развитии перикардитов, частом выявлении нарушений ритма сердца по типу атриоventрикулярных блокад, развитии амилоидоза сердца, дилатационной миокардиопатии и эндомикардиального фиброза у них [28, 29].

Исследования последних лет доказывают наличие патофизиологической связи ВЗК с атеросклерозом. Развитие иммунного процесса с высвобождением цитокинов и молекул клеточной адгезии выдвигается в качестве первоначального звена механизма, который запускает как атеросклеротический процесс, так и системное воспаление пищеварительного тракта. Таким образом, ВЗК являются фактором, предрасполагающим к развитию системного атеросклероза.

Согласно результатам исследований, проведенных в Дании, у пациентов с ВЗК, выписанных из стационара после первого эпизода острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда, сохранялся повышенный риск смерти от сердечно-сосудистых событий, особенно в случае недостижения у них ремиссии ВЗК. Так, смертность за 30-дневный период после выписки из стационара составила 16,2% у лиц с ВЗК и 15,4% у пациентов без сопутствующей патологии. В то же время при сохранении ремиссии уровень риска после перенесенного инфаркта миокарда в течение 4 лет наблю-

денция оставался аналогичным таковому у пациентов без ВЗК.

В исследовании, проведенном Е. Алкан и соавт. [30], представлена оценка риска развития атеросклероза у больных с ВЗК лишь на основе изучения у них толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ) и скорости пульсовой волны (СПВ), без учета атерогенных факторов риска. Известно, что ТКИМ и СПВ – это ранние маркеры субклинического атеросклероза: увеличение ТКИМ развивается в результате пролиферации гладких мышц интимы и накопления атерогенных частиц, а СПВ отображает степень ригидности артериальной стенки. При этом основные клинико-лабораторные показатели у пациентов с ВЗК и в контрольной группе не имели статистически значимых различий [30]. Однако величины ТКИМ и СПВ у пациентов с ВЗК оказались значительно выше, чем у здоровых пациентов. При этом существенной разницы в значениях ТКИМ и СПВ между пациентами с ЯК и БК не найдено [30].

Таким образом, авторы предположили, что наличие ВЗК является независимым фактором риска развития атеросклероза и, следовательно, может быть причиной высокого риска развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

В настоящее время изучена также связь между гипергомоцистеинемией и развитием тромбозов при ВЗК. Гипергомоцистеинемия может быть наследственной, а также проявляться при дефиците кофакторов, таких как витамины В₆, В₁ и фолиевая кислота, которые участвуют в метаболизме гомоцистеина. Гомоцистеин – тиалактон, образует агрегаты с холестерином липопротеидов низкой плотности, что приводит к формированию пенных клеток и способствует реактивации кислородосодержащих радикалов. Последние приводят к повреждению эндотелия, что, в свою

очередь, вызывает чрезмерную активацию и агрегацию тромбоцитов. Реактивные радикалы кислорода также вносят свой вклад в развитие тромбоза путем окисления липопротеидов низкой плотности, что приводит к перекисному окислению липидов, вызывая пролиферацию гладкой мускулатуры сосудистой стенки. Так, в исследованиях, в которых изучалась гипергомоцистеинемия при ВЗК, установлено что уровни гомоцистеина оказались значительно выше у лиц с ВЗК, по сравнению со здоровыми участниками исследования [29, 31, 32]. Полученные нами результаты полностью соответствуют этим данным.

Заключение

Частота выявления некоторых маркеров ЭД составила в среднем при БК 85,3%, а при ЯК – 79,4% (для гомоцистеина – 93,7 и 84,6%; для вч-СРБ – 64,5 и 92,3%; для альбуминурии – 97,9 и 61,5% соответственно).

Данные показатели не только являются доказательством наличия ЭД у больных с ВЗК, но и указывают на то, что в основе патогенеза этих заболеваний лежат нарушения в регуляции функции эндотелия с уменьшением капиллярного кровотока и повышением проницаемости сосудов.

Из-за высокой частоты выявляемости вышеуказанных маркеров ЭД, вследствие этого, высоких рисков внекишечных поражений пациенты с ВЗК должны быть отнесены к группе высокого кардиоваскулярного риска вне зависимости от наличия других факторов.

К пациентам с ВЗК должен быть применен мультидисциплинарный подход с участием кардиолога.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, et al. Atherosclerosis as an inflammatory disease. *Curr Pharm Des.* 2012;18(28):4266-88. doi: 10.2174/138161212802481237. PMID: 22390643
2. Бовевич С.Б. Молекулярные механизмы в патологии человека: Руководство для врачей. Москва: Медицинское информационное агентство; 2012. 208 с. [Bolevich SB. *Molekulyarnyye mekhanizmy v patologii cheloveka: Rukovodstvo dlya vrachey* [Molecular mechanisms in human pathology: A guide for physicians]. Moscow: Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo; 2012. 208 p. (In Russ.)].
3. Сукманова И.А., Яхонтов Д.А., Поспелова Т.И. Метаболические нарушения и функция эндотелия при диастолической ХСН в разных возрастных группах. *Сердечная недостаточность.* 2010;(2):116-9 [Sukmanova IA, Yakhontov DA, Pospelova TI. Metabolic disorders and endothelial function in diastolic chronic heart failure in different age groups. *Serdechnaya Nedostatocnost.* 2010;(2):116-9 (In Russ.)].
4. Соколов Е.И. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца. *Кардиология.* 2013;(3):25-30 [Sokolov EI. Influence of von Willebrand factor and endothelin-1 on the formation of thrombotic status in ischemic heart disease. *Kardiologiya.* 2013;(3):25-30 (In Russ.)].
5. Simsek H, Sahin M, Gunes Y, et al. A novel echocardiographic method as an indicator of endothelial dysfunction in patients with coronary slow flow. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(5):689-93. doi: 10.4070/kcj.2015.45.6.500
6. Рябченко А.Ю., Долгов А.М., Денисов Е.Н. Роль оксида азота и эндотелина-1 в развитии ишемических нарушений мозгового кровообращения. *Неврологический вестник.* 2014;(1):34-7 [Ryabchenko AYu, Dolgov AM, Denisov EN. The role of nitric oxide and endothelin-1 in the development of ischemic disorders of cerebral circulation. *Neurologicheskiy Vestnik.* 2014;(1):34-7 (In Russ.)].
7. Куваев В.С. Современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких. *Аспирантский вестник Поволжья.* 2012;(1-2):98-102 [Kuvayev VS. The current state of the problem of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya.* 2012;(1-2):98-102 (In Russ.)].
8. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: Монография. Чита; 2010. 832 с. [Kuznik BI. *Kletochnyye i molekulyarnyye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i patologii: monografiya* [Cellular and molecular mechanisms of hemostasis regulation in norm and pathology: Monograph]. Chita; 2010. 832 p. (In Russ.)].
9. Haghjooyejavanmard S, Nematbakhsh M. Endothelial function and dysfunction: clinical significance and assessment. *JRMS.* 2008;13(4):207-21.
10. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Esteban V, et al. Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:16-20. doi: 10.1093/ndt/gfi265
11. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. CRIC Study Investigators. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;12:1938-46. doi: 10.2215/CJN.03500412
12. Bamasmoos SA. Relationship between total homocysteine, total cholesterol and creatinine levels in overt hypothyroid patients [Electronic resource]. *Springerplus.* 2013. PubMed: 24024107
13. Третьякова Ю.И. Особенности состояния эндотелия сосудов у больных язвенным колитом. *Пермский медицинский журнал.* 2015;32(1):24-9 [Tretyakova YuI. Features of the state of vascular en-

- dothelium in patients with ulcerative colitis. *Permskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2015;32(1):24-9 (In Russ.).
14. Бойко Т.И., Стойкевич М.В., Колбасина Е.В., Сорочан Е.В. Состояние функции сосудистого эндотелия у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. *Сучасна гастроентерологія*. 2010;(1):9 [Boiko TI, Stoykevich MV, Kolbasina YeV, Sorochan YeV. The state of vascular endothelial function in patients with chronic inflammatory bowel diseases. *Suchasna Gastroenterologiya*. 2010;(1):9].
 15. Чернеховская Н.Е. Коррекция микроциркуляции в клинической практике: Монография. Москва; 2013. 208 с. [Chernekhovskaya NYe. *Korreksiya mikrotsirkulyatsii v klinicheskoy praktike: monografiya* [Correction of microcirculation in clinical practice: Monograph]. Moscow; 2013. 208 p. (In Russ.)].
 16. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. NCB. 2004 Jun 1;109(21 Suppl 1):I27-33. doi: 10.1161/01.CIR.0000129501.88485.1f. PMID: 15173060
 17. Endemann DH. Endothelial Dysfunction. *JASN*. 2004 Aug 1;15(8):1983-92. doi: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA
 18. Момот А.П., Цывкина И.А., Тараненко И.А. и др. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. Санкт-Петербург; 2006. 208 с. [Momot AP, Tsyvkina IA, Taranenko IA, et al. *Patologiya gemostaza. Printsipy i algoritmy kliniko-laboratornoy diagnostiki* [Pathology of hemostasis. Principles and algorithms of clinical and laboratory diagnostics]. St. Petersburg; 2006. 208 p. (In Russ.)].
 19. Pober JS, Min W. Endothelial cell dysfunction, injury and death. *Exp Pharmacol*. 2006;(176 Pt 2):135-56. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01119.x
 20. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: Триада; 2002. 128 с. [Belousova YeA. *Yazvennyy kolit i bolezni Krona* [Ulcerative colitis and Crohn's disease]. Tver': Triada; 2002; 128 p. (In Russ.)].
 21. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации. Функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009;(2):3-15 [Titov VN. Diagnostic value of endothelium-dependent vasodilation. Functional unification of endothelin, nitric oxide and the formation of function in phylogeny. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2009;(2):3-15 (In Russ.)].
 22. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Эндотелиальная дисфункция у больных хроническим колитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003;(3):55-7 [Zvyagintseva TD, Gridneva SV. Endothelial dysfunction in patients with chronic colitis. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2003;(3):55-7 (In Russ.)].
 23. Степина Е.А. Эндотелиальная дисфункция и системное воспаление как факторы стратификации тяжести болезни Крона. *Пермский медицинский журнал*. 2016;33(1):53-8 [Stepina EA. Endothelial dysfunction and systemic inflammation as factors of stratification of severity of Crohn's disease. *Permskii Meditsinskii Zhurnal = Perm Medical Journal*. 2016;33(1):53-8 (In Russ.)].
 24. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380(9853):1590-605. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9
 25. Румянцев В.Г., Фомин С.А., Киркин Б.В. Ишемия в патогенезе язвенного колита у пожилых. Тезисы VI Европейского конгресса геронтологов. Москва; 2002 [Rumyantsev VG, Fomin SA, Kirkin BV. *Ischemia v pathogeneze yazvennogo kolita u pozhilykh. Tezisy VI Evropeiskogo kongressa gerontologov* [Ischemia in the pathogenesis of ulcerative colitis in the elderly. Theses of the VI European congress of gerontologists]. Moscow; 2002 (In Russ.)].
 26. Ferrante M, Pierik M, Henckaerts L, Joossens M. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(9):870-8. doi: 10.1097/01.mib.0000235095.01608.10
 27. Kopanakis N, Saiti A, D'Avgerinos E, Masselou K. Serum VEGF and bFGF in patients with inflammatory bowel diseases. *Ann Ital Chir*. 2014;85(3):203-6. pii: S0003469X14019800
 28. Rellecke P, Strauer B. Chronic inflammatory bowel disease and cardiovascular complications. *Med Klin*. 2006;101(1):56-60. PMID: 16802521
 29. Хлынова О.В., Туев А.В., Василец Л.М., Кузнецова Е.С. Заболевания сердечно-сосудистой системы и воспалительные заболевания кишечника: коморбидность или полиморбидность? *Пермский медицинский журнал*. 2017;34(2):94-102 [Khlynova OV, Tuev AV, Vasilets LM, Kuznetsova ES. Diseases of the cardiovascular system and inflammatory bowel diseases: comorbidity or polymorbidity? *Permskii Meditsinskii Zhurnal = Perm Medical Journal*. 2017;34(2):94-102 (In Russ.)].
 30. Alkan E, Serkan M, Yildirim B. Atherosclerosis in inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25(1):20-5. doi: 10.5152/tjg.2014.4443
 31. Oldenburg B, Fijnheer R, Griend R. Homocysteine in inflammatory bowel disease: A risk factor for thromboembolic complications. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2825-30. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03193.x
 32. Romagnuolo J, Fedorak R, Dias V. Hyperhomocysteinemia and inflammatory bowel disease: Prevalence and predictors in a cross-sectional study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2143-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03950.x

Поступила 11.01.2018