ФГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра факультетской терапии

**Допускается к защите**

Заведующий кафедрой

д.м.н., профессор *Шишкин А.Н.*

*« »\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

##### НА ТЕМУ: Течение неспецифического язвенного колита у пациентов различных возрастных групп

##### Выполнила студентка 604 группы

Короткова Надежда Ивановна

Научный руководительдоц., к.м.н. Слепых Людмила Алексеевна

Санкт-Петербург

2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

[Введение 4](#_Toc451177245)

[Глава 1. 6](#_Toc451177246)

[Обзор литературы. 6](#_Toc451177247)

[1.1. Современные представления о язвенном колите. 6](#_Toc451177248)

[1.1.1. Эпидемиология заболевания 6](#_Toc451177249)

[1.1.2. Современные представления об этиологии заболевания 7](#_Toc451177250)

[1.1.3. Патоморфология и патофизиология язвенного колита 9](#_Toc451177251)

[1.2. Клинические особенности ЯК 12](#_Toc451177252)

[1.3. Прогноз ЯК 17](#_Toc451177253)

[1.4. Современные возможности диагностики язвенного колита 18](#_Toc451177254)

[Глава 2. 23](#_Toc451177255)

[Материалы и методы исследования. 23](#_Toc451177256)

[2.1. Общая характеристика больных 23](#_Toc451177257)

[2.2. Формирование базы данных 24](#_Toc451177258)

[2.3. Обработка полученных данных 25](#_Toc451177259)

[Глава 3. 26](#_Toc451177260)

[Результаты исследования 26](#_Toc451177261)

[3.1. Результаты клинического обследования пациентов групп наблюдения. 26](#_Toc451177262)

[3.2. Результаты лабораторного обследования пациентов групп наблюдения 28](#_Toc451177263)

[3.3. Результаты инструментального обследования пациентов групп наблюдения 31](#_Toc451177264)

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ………………………………………………………….33**

**ВЫВОДЫ…………………………………………………………………35**

[СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ 36](#_Toc451177265)

**ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СИМВОЛОВ**

ЯК – язвенный колит

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

пАНЦА - антинейтрофильные перинуклеарные цитоплазматические антитела

ФНО-a – фактор некроза опухоли

ЩФ – щелочная фосфатаза

БК – болезнь Крона

# Введение

Воспалительные заболевания кишечника остаются одной из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии. По уровню распространенности значительно уступая другим заболеваниям желудочно-кишечного тракта, эта патология занимает одно из ведущих мест по тяжести течения, частоте осложнений и летальности.

Язвенный колит – заболевание, поражающее преимущественно лиц молодого и трудоспособного возраста, однако в последние годы прослеживается отчетливая тенденция к росту заболеваемости среди лиц пожилого возраста – 60 лет и старше. В среднем ежегодно выявляется от 7 до 15 случаев заболевания ЯК на 100 тыс. населения в России.

Язвенный колит представляет серьезную социальную и медицинскую проблему, поскольку наблюдается неуклонный рост заболеваемости, а серьезные осложнения заболевания приводят к ранней инвалидизации больных.

Язвенный колит - хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кишечника неустановленной этиологии, характеризующееся наличием диффузного воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки. Воспаление, как правило, не покидает пределов слизистой оболочки, распространяется непрерывно по толстой кишке на разном протяжении (от прямой кишки в проксимальном направлении), лишь иногда с ретроградным вовлечением дистального отдела подвздошной кишки. Отличительным клиническим симптомом является кровавая диарея часто с симптомами императивных позывов на дефекацию и тенезмами. В клиническом течении заболевания отмечают обострения и ремиссии, которые могут возникать спонтанно или в результате лечения.

Согласно эпидемиологическим данным между первыми симптомами заболевания и установлением диагноза часто проходит значительное время, что существенно затрудняет своевременность и правильность назначения адекватной терапии, способствует формированию рефрактерных к лечению форм язвенного колита и негативно сказывается на прогнозе заболевания.

**Целью настоящей работы** является изучение особенностей клинического течения язвенного колита у больных различных возрастных групп.

Для достижения поставленной цели планируется выполнение нескольких задач:

1. Изучить особенности клинической симптоматики язвенного колита у пациентов различного возраста.
2. Определить особенности эндоскопической картины язвенного колита у пациентов различного возраста.
3. Изучить изменения лабораторных показателей у больных язвенным колитом в зависимости от локализации, протяженности и выраженности воспалительных изменений кишечника.
4. Провести сравнительный анализ изучаемых показателей у больных язвенным колитом различного возраста.

# Глава 1.

# Обзор литературы.

## Современные представления о язвенном колите.

### Эпидемиология заболевания

Язвенный колит регистрируется по всему миру, однако наиболее высокая заболеваемость отмечается в Северной Америке, Северной Европе и Австралии. Высокая заболеваемость язвенным колитом регистрируется в Израиле. В то же время в Индии и Японии заболевание встречается крайне редко. В странах Европы и США заболеваемость язвенным колитом встречается от 150 до 250 случаев на 100 тыс. населения. [10].

Таким образом, статистические данные по заболеваемости язвенным колитом в мире различаются и составляют от 50 до 230 случаев на 100 тыс. населения. Ежегодный прирост больных ЯК в мире 5-20 случаев на 100 тыс. населения. Эпидемиологические исследования в США показали, что у белого населения ЯК встречается в 3-5 раз чаще, чем у афроамериканцев, у евреев в 3,5 раза чаще, чем у лиц нееврейской национальности. Эпидемиология ЯК по России в целом неизвестна. Динамика роста заболеваемости ЯК в Российской Федерации длительное время не изучалась. Распространенность в Московской области составляет 22,3 случая на 100 тыс. населения. Ежегодно число вновь выявленных больных ЯК в Москве и области достигает 12–17 на 10 тыс. жителей. По данным П. Н. Олейникова (1996), частота язвенного колита в СНГ достигает 0,7–1,0 на 1000 населения.

Заболевание встречается во всех возрастных группах, но основной ее пик приходится на 20-40 лет. В популяции заболеваемость язвенным колитом мужчин и женщин примерно одинаковая, хотя по данным зарубежной литературы заболеваемость превалирует среди женского населения [10].

Смертность от воспалительных заболеваний кишечника, в том числе от ЯК составляет в мире 6 случаев на 1 млн населения, в России- 17 случаев на 1 млн населения. В России в большинстве случаев диагноз ставится через несколько лет от момента появления первых клинических симптомов заболевания.

Значительное увеличение частоты язвенного колита в последние годы связано в первую очередь с улучшением диагностических возможностей и повышением уровня знаний врачей об этом заболевании.

### Современные представления об этиологии заболевания

Точная этиология язвенного колита не известна, но обнаружены определенные факторы, которые ассоциированы с заболеванием, в связи с чем выдвинуты некоторые гипотезы возникновения и развития заболевания. Этиологические факторы, потенциально способствующие возникновению ЯК, включают генетические факторы, реакции иммунной системы, экологические факторы, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, низкий уровень антиоксидантов, психологические факторы, курение, употребление молочных продуктов.

Современные теории этиопатогенеза ЯК в качестве одного из значимых аспектов рассматривают влияние генетического фактора на развитие заболевания. В исследованиях, посвященных генетической природе заболевания, описаны множественные локусы, включая и те, которые характерны как для язвенного колита, так и болезни Крона, недавно идентифицированный локус связан с восприимчивостью к колоректальному раку [6].

Перспективным представляется исследование генетического полиморфизма, определяющего особенности экспрессии регуляторных цитокинов [50].

Одним из наиболее изучаемых генов, который, как предполагается, участвует в патогенезе заболевания, является ген TNF-a и его полиморфные варианты (-308 G/A и -238 G/A). По данным Bouma G. и соавт.(1998) носительство аллеля -308 А должно приводить к увеличению синтеза цитокина ФНО-а. Продукт гена – белок из 157 аминокислот, многофункциональный и провоспалительный цитокин. Он участвует в индукции лихорадки, обладает цитотоксической функцией против опухолей и клеток, инфицированных бактериями и вирусами. Одним из самых мощных индукторов считают бактериальные липополисахариды, которые в избытке находятся в просвете кишки при ЯК. Он участвует в индукции лихорадки, обладает цитотоксической функцией против опухолей и клеток, инфицированных бактериями и вирусами. [21,23, 31].

По всей видимости, отмеченная исследователями большая активность аллеля -308 А гена TNF-a в отношении продукции цитокина, оказывает влияние и на течение заболевания у пациентов с ЯК, способствуя длительному поддержанию кишечного воспаления, склонности к частым обострениям [7,13,20].

В настоящее время имеется большое количество исследований, посвященных изучению иммунологического статуса больных с ЯК. Иммунные реакции, которые нарушают целостность кишечного эпителиального барьера, могут привести к язвенному колиту. Наличие антинейтрофильных перинуклеарных цитоплазматических антител (пАНЦА) и анти– Saccharomyces cerevisiae антител, являются хорошо известным признаком воспалительного заболевания кишечника. В работах показано, что пАНЦА при ЯК ассоциированы с распространенным поражением толстой кишки, фазой клинической активности и хроническим непрерывным течением. Выявление пАНЦА в крови повышает риск формирования неблагоприятного варианта течения заболевания. Таким образом, пАНЦА являются не только важным диагностическим, но и прогностическим маркером ЯК [16,17, 22,34].

Определенная роль в возникновении заболевания отводится также экологическим факторам. Например, сульфатредуцирующие бактерии, которые производят сульфиды, в больших количествах встречаются у пациентов с язвенным колитом. Причем продукция сульфидов выше у пациентов с активным язвенным колитом, чем у пациентов в стадии ремиссии.

Многими авторами отмечается влияние длительного приема нестероидных противовоспалительных средств на возникновение заболевания.

### 1.1.3. Патоморфология и патофизиология язвенного колита

Согласно современным представлениям, в патофизиологии язвенного колита отмечено разнообразие иммунологических изменений. В собственной пластинке слизистой накапливается большое количество Т-клеток, которые являются цитотоксическими по отношению к кишечному эпителию. Эти изменения сопровождаются увеличением популяции В-клеток и плазматических клеток, с увеличением продукции иммуноглобулинов класса G и E [34,44].

Патогенез воспалительных заболеваний кишечника связан с генетически обусловленными дефектами взаимодействия рецепторов врожденной иммунной системы с бактериальными структурами, нарушением иммунологической толерантности по отношению к аутологичной микрофлоре и патогенной активацией врожденной и адаптивной иммунной систем, которая при ЯК опосредована субпопуляциями Th2- и NK -клеток и ассоциированными с ними ИЛ-5 и ИЛ-13. В биоптатах слизистой оболочки толстой кишки и при культивировании выделенных из нее Т-клеток наблюдается нарушение продукции провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17,ТНФ-α и др.) и противовоспалительных (ИЛ-10 и др.) цитокинов, уровень которых коррелирует с клинической и эндоскопической активностью заболевания.

Цитокины ИЛ-6 и ИЛ-10 с более высокой частотой определяются у больных ЯК. Выраженная тенденция к увеличению частоты выявления (почти в 2 раза) ИЛ-6 и его концентрации (более чем в 8 раз) наблюдаются при тяжелой форме ЯК по сравнению со среднетяжелой формой.

Морфологические изменения зависят от фазы течения воспаления – обострения, неполной или полной ремиссии.

В случае обострения воспалительного процесса стенка толстой кишки отечна, гиперемирована, с множественными эрозиями и поверхностными язвами неправильной формы, которые сливаются и образуют обширные участки изъязвления. Сохранившиеся в этих участках островки слизистой оболочки напоминают полипы (бахромчатые псевдополипы).Язвы могут проникать в подслизистый и мышечный слои, где отмечаются фибринодный некроз коллагеновых волокон, очаги миомаляции и кариорексиса, обширные интрамуральные кровоизлияния. На дне язвы, как в зоне некроза, так и по периферии их, видны сосуды с фибриноидным некрозом и аррозией стенок. Нередко происходят перфорация стенки кишки в области язвы и кишечное кровотечение. Такие глубокие язвы образуют карманы с некротическими массами, которые отторгаются, стенка кишки истончается, а просвет становится очень широким (токсическая дилатация).Отдельные язвы подвергаются гранулированию, причем грануляционная ткань в избытке разрастается в области язвы и образует полиповидные выросты - гранулематозные псевдополипы*.* Стенка кишки, особенно слизистая оболочка, обильно инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами. В период обострения в инфильтрате преобладают нейтрофилы, которые скапливаются в криптах, где образуются крипт-абсцессы. Для длительного течения ЯКхарактерна резкая деформация кишки, которая становится значительно короче; отмечается резкое утолщение и уплотнение стенки кишки, а также диффузное или сегментарное сужение ее просвета. Репаративно-склеротические процессы превалируют над воспалительно-некротическими. Происходят гранулирование и рубцевание язв, однако эпителизация их, как правило, неполная, что связано с образованием обширных рубцовых полей и хроническим воспалением. Проявлением извращенной репарации служат множественные псевдополипы и не только в результате избыточного разрастания грануляционной ткани (гранулематозные псевдополипы), но и репаративной регенерации эпителия вокруг участков склероза (аденоматозные псевдополипы).В сосудах отмечаются продуктивный эндоваскулит, склероз стенок, облитерация просвета; фибриноидный некроз сосудов встречается редко. Воспаление имеет преимущественно продуктивный характер и выражается в инфильтрации стенки кишки лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками. Продуктивное воспаление сочетается с крипт-абсцессами.

Характерные для ЯК изменения слизистой оболочки, выявленные при ректороманоскопии и колоноскопии, включают в себя потерю сосудистого рисунка слизистой, зернистость, рыхлость и изъязвления слизистой оболочки. Эти изменения, как правило, вовлекают дистальную прямую кишку и распространяются в проксимальном направлении, вовлекая всю или часть толстой кишки. Тем не менее у пациентов чаще наблюдается изолированное неоднородное воспаление слепой кишки [22].

В собственной пластинке слизистой имеются воспалительные клетки, в основаниях крипт повышенное количество лимфоцитов и плазматических клеток. Архитектура ворсинок слизистой и метаплазия клеток Паннета подтверждает диагноз язвенного колита, в то время как крипт –абсцессы являются неспецифическим признаком воспаления и не указывают на конкретный диагноз. Также при ЯК могут образоваться макрофагальные гранулемы, которые более свойственны в гистологической картине болезни Крона и тогда не являются патогномоничным признаком последнего. «Ретроградный» илеит при ЯК характеризуется поверхностным воспалением, вызванным рефлюксом воспалительных медиаторов из слепой кишки и имеет гистологические признаки легкой атрофии ворсинок и разбросанных крипт-абсцессов.

## Клинические особенности ЯК

Для клинической картины язвенного колита характерны местные симптомы (главными из которых являются кишечные кровотечения и диарея, к ним присоединяются боли в животе, тенезмы и иногда запоры) и общие проявления токсемии (лихорадка, снижение массы тела, тошнота, рвота, слабость и др.).

Подавляющее большинство больных предъявляют жалобы на наличие крови в кале. При дистальных поражениях толстой кишки кровь чаще покрывает поверхность кала, а для более проксимальных поражений толстой кишки характерно смещение кала и крови.

Второй важнейший симптом – диарея. Диарея является характерным, но не обязательным симптомом ЯК. Частота стула может достигать 15-20 раз в сутки. При дистальных формах в период обострения иногда встречается запор и ложные позывы к дефекации, с выделением свежей крови, гноя, слизи, а также тенезмы, императивные позывы с небольшим выделением каловых масс и болевыми ощущениями в прямой кишке. Чаще всего у больных ЯК позывы на дефекацию бывают в ночное и утреннее время [2,8,35].

Боли при ЯК менее выражены, чем при болезни Крона, локализуются чаще всего в левой подвздошной области. При тотальном поражении кишки боли могут носить диффузный характер [9,39].

Клиническая картина ЯК зависит, в большей степени, от протяженности воспалительного процесса и глубины поражения, на этом основана Монреальская классификация язвенного колита [11,43].

Таблица 1. Монреальская классификация

|  |  |
| --- | --- |
| Проктит | Ограничивается прямой кишкой (дистальнее ректосигмоидного отдела) |
| Левосторонний колит | Дистальный отдел толстой кишки до селезеночного изгиба (дистальный колит) |
| Тотальный (распространенный | Процесс распространяется проксимально по отношению к селезеночному изгибу |

Для тяжелого тотального поражения толстой кишки характерна профузная диарея с примесью значительного количества крови в каловых массах, схваткообразные боли в животе перед актом дефекации, анемия, симптомы интоксикации. При этом варианте ЯК могут развиваться осложнения, угрожающие жизни, - токсический мегаколон, перфорация толстой кишки и массивное кишечное кровотечение [14,36].

При обострении средней тяжести отмечается учащенный стул до 5-6 раз в сутки, с постоянной примесью крови, субфебрильная температура. Среднетяжелые атаки в большинстве случаев успешно поддаются консервативной терапии, в первую очередь кортикостероидами [15].

Легкие атаки проявляются незначительным учащением стула и незначительной примесью крови в кале.

Симптомы заболевания часто присутствуют в течение нескольких недель и даже месяцев. Начало заболевания может проявляться перемежающимися симптомами или в 15% случаев тяжелой атакой с системными симптомами, включающими потерю веса, лихорадку, тахикардию и даже тошноту и рвоту. В 10% случаев дебют ЯК заключался в развитии внекишечных проявлений, а именно периферической артропатии, эписклерита, узловой эритемы без предшествующих кишечных симптомов заболевания [32].

При ЯК наблюдается большое число разнообразных осложнений. Их можно условно разделить на 2 категории - местные и системные. Местные осложнения включают перфорацию толстой кишки, острую токсическую дилатацию (токсический мегаколон), массивные кишечные кровотечения, рак толстой кишки [12].

Острая токсическая дилатация – одно из самых опасных осложнений ЯК. Она развивается вследствие тяжелого язвенно-некротического процесса и связанного с ним токсикоза. Токсическая дилатация характеризуется расширением сегмента или всей пораженной кишки во время тяжелой атаки ЯК. Больные с токсической дилатацией на начальных стадиях нуждаются в интенсивной консервативной терапии. При ее неэффективности выполняется оперативное вмешательство.

Перфорация толстой кишки является наиболее частой причиной смерти при молниеносной форме ЯК, особенно при развитии острой токсической дилатации. Вследствие обширного язвенно-некротического процесса стенка толстой кишки истончается, теряет свои барьерные функции и становится проницаемой для разнообразных токсических продуктов, находящихся в просвете толстой кишки. Помимо растяжения кишечной стенки решающую роль в возникновении перфорации играют нарушения микроциркуляции и пролиферация бактериальной микрофлоры, особенно кишечной палочки с патогенными свойствами.

Массивные кишечные кровотечения у больных ЯК встречаются сравнительно редко. У большинства пациентов с кровотечением адекватная противовоспалительная и гемостатическая терапия позволяют избежать операции.

Риск развития рака толстой кишки при ЯК резко возрастает при длительности заболевания свыше 10 лет, а также при возникновении колита в возрасте до 18 лет.

Системные осложнения при ЯК иначе называют внекишечными проявлениями. Точный генез внекишечных проявлений до конца не изучен. В их формировании участвуют чужеродные, в том числе токсические агенты, поступающие в организм из просвета кишки, и иммунные механизмы.

Частыми внекишечными проявлениями выступают кожные изменения: узловатая эритема, везикулопустулезная экзантема. Узловатая эритема – это выступающий, горячий при пальпации, гиперемированный участок кожи. Чаще всего подобные очаги расположены на поверхности голеней.

Везикулопустулезная экзантема (exanthema vesiculopustularis) отличается наличием пустулезных поражений и воспалительных инфильтратов на кожных покровах и вокруг сосудов (в периваскулярной области)

При ЯК встречаются разнообразные поражения слизистых оболочек: афтозный стоматит, гиперпластические изменения полости рта.

Часто вышеописанные кожные изменения сочетаются с разнообразными поражениями суставов: моно- и полиартритами, сакроилеитом, анкилозирующим спондилитом. Чаще поражаются коленные и голеностопные суставы, а также мелкие суставы кистей и стоп.

Поражения глаз (эписклериты, ириты, иридоциклиты) возникают, прежде всего, при активных формах заболевания, нередко в сочетании с поражениями суставов и узловатой эритемой.

Поражения печени наблюдаются у 33% больных, проявляясь у большинства транзиторным повышением уровня трансаминаз в крови, либо гепатомегалией. Самым характерным серьезным гепатобилиарным заболеванием при ЯК является первичный склерозирующий холангит, представляющий собой хроническое стенозирующее воспаление внутри- и внепеченочных желчных протоков, имеющее прогрессирующее течение с исходом в билиарный цирроз [36] .

Течение язвенного колита характеризуется эпизодами рецидива и периодами ремиссии, лишь в 5% случаев отмечено непрерывное течение заболевания. Около 5% составляют случаи единственной атаки с последующей длительной многолетней ремиссией. В ряде исследований отмечено, что примерно у 60% пациентов наблюдается снижение выраженности симптомов с течением времени [5,25,46].

Частота рецидивов, как правило, является наибольшей в течение первых трех лет и может быть охарактеризована как частая (≥2 рецидивов в год) и нечастая (≤1 рецидива в год). Это помогает установить диагноз, степень и тяжесть заболевания, так как влияет на прогрессирование заболевания и выбор врачебной тактики [47].

Таблица 2. Активность заболевания, критерии Truelove и Witts.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Легкая степень | Средняя степень | Тяжелая  степень |
| Кровавая диарея\дни | <4 | 4-6 | >6 и |
| Пульс | <90 | ≥90 | >90 или |
| Температура | <37,5 | ≤37,8 | >37,8 или |
| Гемоглобин | >11.5 г\дл | ≥10.5 г\дл | <10.5 г\дл |
| СОЭ | <20 | ≤30 | >30 или |
| С-реактивный белок | норма | ≤30 | >30 |

Термин тяжелый колит (острый тяжелый колит), предпочтительно использовать «молниеносный» колит. Термин молниеносный колит был введен в 1950 году, к которому относили единичную атаку, приводящую к смерти в течение 1 года, который не имеет актуальности в настоящее время [40].

## Прогноз ЯК

Клиническими факторами, ассоциированными с более агрессивным течением язвенного колита являются [4]:

* молодой возраст дебюта заболевания;
* прием нестероидных противовоспалительных препаратов в анамнезе;
* средняя и высокая активность заболевания в дебюте;
* кишечное кровотечение в первый год течения язвенного колита;
* потребность в глюкокортикостероидах при лечении первой атаки ЯК;
* отсутствие эффективной терапии в первый год от клинической манифестации;
* тотальная формапоражения толстой кишки и формирование воспалительных полипов в первые 5 лет от дебюта заболевания.

В некоторых работах для прогнозирования течения ЯК были получены достоверные данные при рассмотрении факторов риска, включающих клинические, лабораторные, эндоскопические показатели, а также иммунологические и молекулярно-генетические маркеры:

1. Умеренная и значительная примесь крови в стуле в фазу обострения
2. Длительность анамнеза язвенного колита более 6 лет
3. Плохое общее самочувствие в фазу обострения
4. Температура тела выше 37, 2°С в фазу обострения
5. Умеренная и выраженная абдоминальная боль в фазу обострения
6. Количество лейкоцитов в крови более 8 тыс/мкл в фазу обострения
7. Выявление диагностического титра пАНЦА
8. Снижение массы тела
9. Генотип -308 G/A гена TNF-a
10. Распространенный колит

Пациенты, ЯК которым был диагностирован до 16 лет, имели агрессивное начало течения заболевания, в то время как пожилой возраст на момент постановки диагноза, ассоциируется с более низким риском колэктомии. Также имеются доказательства того, что ЯК, выявленный в очень молодом возрасте, имеет различную этиологию и прогноз. Это положение принято во внимание в педиатрической модификации Монреальской классификации [3].

## Современные возможности диагностики язвенного колита

Золотой стандарт в диагностике ЯК к настоящему времени не разработан. Диагноз ЯК устанавливается на основании данных истории болезни, клинической оценки, результатов эндоскопических исследований и трактовки результатов множественных биопсий, а также необходимым является исключение инфекционной этиологии заболевания. Нецелесообразной считается постановка диагноза на основании единственного результата гистологического исследования, хотя неизмененная слизистая оболочка толстой кишки достаточно эффективно исключает диагноз активный ЯК как причину симптомов[1,19].

При сборе анамнеза большое внимание должно уделяться вопросам в отношении факторов, которые могут усугубить течение язвенного колита, а именно курение и прием нестероидных противовоспалительных препаратов [24].

Физикальное обследование пациентов с ЯК включает в себя определение общего самочувствия больного, частоты пульса, артериального давления, веса и роста больного, осмотр живота, пальцевое ректальное исследование, осмотр полости рта, кожи, глаз. Результаты обследования зависят от тяжести и активности заболевания. Пациенты с легкой и умеренной степенью активности не имеют выраженных изменений при обследовании, кроме наличия крови в стуле. У больных с тяжелой степенью активности, как правило, наблюдаются лихорадка, тахикардия, потеря веса, вздутие живота и сниженная перистальтика кишечника [29].

Первоначальные исследования должны включать общий анализ крови (выявление тромбоцитоза указывает на хронический воспалительный ответ, анемия указывает на тяжесть заболевания и хронизацию, лейкоцитоз является показателем увеличения риска инфекционного осложнения); определение мочевины, креатинина в моче, электролитов, печеночных ферментов, определение железа сыворотки и С-реактивного белка. Фекальный кальпротектин является точным маркером воспаления толстой кишки. С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов являются полезными показателями для мониторинга ответа на терапию при тяжелом колите. Увеличение С-реактивного белка при тяжелой степени активности заболевания ассоциировано с повышенным СОЭ, анемией и гипоальбуминемией. По данным литературы целесообразно использовать эти показатели в качестве прогностических биомаркеров для оценки потребности в колэктомии при остром тяжелом колите [29,37].

*Характерные изменения лабораторных показателей при ЯК:*

* Анемия (т.е. гемоглобин <14 г /дл у мужчин и <12 г / дл у женщин)
* Тромбоцитоз (то есть, количество тромбоцитов> 350 000 / мкл)
* Гипоальбуминемия (т.е. альбумина <3,5 г / дл)
* Гипокалиемия (то есть, калий <3,5 мг-экв / л)
* Гипомагниемия (то есть, магний <1,5 мг / дл)
* Повышение ЩФ: более 125 Ед / л (предполагает первичный склерозирующий холангит).

Пациентам со стойкой кровавой диареей, императивными позывами или тенезмами должны быть выполнены исследование кала, ректороманоскопия, колоноскопия с биопсией для подтверждения колита и исключения инфекционную природы заболевания.

Инфекции могут иметь клинические симптомы, неотличимые от идиопатического ЯК, так микробиологическое исследование на бактериальную инфекцию (включающий специфический анализ для E.coli 0157:H7) и паразитарную инвазию, так же как и серологическое исследование на выявление амебы, должны быть выполнены у любого пациента. Кроме того, пациентам, которые недавно были госпитализированы и прошли курс лечения антибиотиками, необходимо провести исследование кала на Cl.defficile. Заболеваемость Cl.defficile повышена у пациентов с ЯК и воспалительными заболеваниями кишечника, что часто ассоциировано с более тяжелым течением, большей вероятностью колэктомии и повышенной смертностью. Неоднократные исследования кала могут потребоваться для установления диагноза из-за частых ложноотрицательных результатов.

Характеристика эндоскопических и гистологических результатов с отрицательной оценкой инфекционных причин предполагает диагноз язвенного колита [30]. Эндоскопическая картина ЯК характеризуется гиперемированной слизистой оболочкой, с наличием или без изъязвлений, простирающейся от прямой кишки в проксимальном направлении. Воспаление характеризуется равномерностью поражения, без чередования участков непораженной слизистой оболочки. Может наблюдаться контактная кровоточивость с примесью слизи, идентифицированной в просвете кишки [42,45].

Таблица 3. Эндоскопический индекс оценки тяжести язвенного колита.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Сосудистый рисунок | Четкий (0)  Нечеткий (1)  Отсутствует (2) |  |
| Кровоточивость | Отсутствует (0)  Легкая (1)  умеренная (2)  выраженная (3) | Участки свернувшейся крови на поверхности слизистой оболочки  Жидкая кровь в просвете кишки  Излившаяся кровь в просвете в поле видимости эндоскопа или видимое истечение крови после отмывания полости или видимое истечение из слизистой, пропитанной кровью |
| Эрозии и язвы | Отсутствуют (0) Эрозии (1)  Поверхностные язвы (2)  Глубокие язвы (3) | Слизистая оболочка не изменена, нет видимых эрозий и язв  Небольшие дефекты (<5 мм) белого или желтого цвета с плоскими краями  Дефекты размерами >5 мм, покрытые фибрином  Глубокие дефекты слизистой с приподнятыми краями |

Поскольку ни один эндоскопический признак не является специфичным для язвенного колита, в дифференциальной диагностике помогает гистологическое исследование.

Показания для взятия биопсии включают в себя:

* подтверждение диагноза ЯК;
* различие между язвенным колитом (ЯК) и БК;
* исключение дисплазии;
* исключение сопутствующих состояний или осложнений.

Комплексное гистологическое заключение позволяет обоснованно подтвердить клинический диагноз, оценить степень активность воспалительного процесса, исключить наличие столь частого и грозного осложнения ЯК, как колоректальная карцинома. Активный ЯК характеризуется прежде всего обильной обильной клеточной инфильтрацией стромы слизистой оболочки, нарушением нормального строения крипт и неглубокими язвенными поражениями. Поверхностный эпителий содержит микроабсцессы [32].

Для правильной интерпретации гистологической активности процесса биоптаты должны иметь достаточную величину. Необходимо получать биопсийный материал из различных участков толстой кишки, поскольку активность воспалительного процесса в дистальных и проксимальных отделах часто не совпадают.

При подозрении на язвенный колит для установления диагноза и степени активности заболевания предпочтительными являются колоноскопия с илеоскопией и сегментная биопсия. Больным с тяжелым течением ЯК проводится брюшная рентгенография, активное заболевание подтверждается ректороманноскопией в качестве процедуры первой линии. Эзофагогастродуоденоскопия показана больным с наличием клинических симптомов верхних отделов желудочно-кишечного тракта [33].

Таким образом, язвенный колит широко изучается во всем мире и обсуждается в отечественной и зарубежной литературе. К настоящему времени опубликовано большое количество материалов, в которых подробно анализируются вопросы патогенеза и морфогенеза этой патологии, ее диагностики и лечения, однако недостаточно изученными являются вопросы, связанные с особенностями течения язвенного колита у больных разного возраста, что в ряде случаев затрудняет своевременную диагностику и лечение таких пациентов.

# Глава 2.

# Материалы и методы исследования.

Исследование проводилось на базе отделения гастроэнтерологии городской многопрофильной больницы №3 города Санкт-Петербурга.

Работа проводилась в течение сентября 2015 - марта 2016 года. За указанный период были осмотрены 20 пациентов и обработаны 30 архивных историй болезни за период с января по декабрь 2015 года.

## Общая характеристика больных

Общее количество исследуемых больных составило 50, из них в исследование включены 40 пациентов, имеющих полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Диагноз заболевания был основан на совокупности данных клинической картины и результатов лабораторных, эндоскопических и гистологических исследований.

Таблица 4. Общая характеристика больных

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Параметры** | **1-ая группа** | **2-ая группа** | **3-я группа** |
| Количество больных | n = 16 | n = 16 | n = 8 |
| Возраст | 18-30 лет | 30 – 59 лет | 60 лет и старше |
| Мужчины | n = 6 (37,5 %) | n = 8 (50%) | n = 4 (50%) |
| Женщины | n = 10 (62,5%) | n = 8 (50%) | n = 4 (50 %) |

***Критерии включения*:** больные язвенным колитом различных возрастных групп, имеющие признаки активного заболевания.

***Критерии исключения:***

* + стаж болезни, превышающий 5 лет
  + наличие сопутствующей патологии, влияющей на течение основного заболевания
  + ремиссия заболевания.

## Формирование базы данных

Диагноз язвенного колита устанавливался на основании оценки жалоб, данных анамнеза заболевания, клинического осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов, в том числе морфологическое подтверждение диагноза.

В соответствии с общепринятыми рекомендациями (Монреальская классификация язвенного колита 2005 года с дополнениями; классификация ЕССО, 2008; критерии Truelove Witts), нами учитывался характер течения заболевания (хроническое рецидивирующее, хроническое непрерывное), распространенность патологического процесса (дистальная форма (проктит), левосторонний колит, тотальный колит (панколит) и тяжесть заболевания/активность атаки - легкая (низкая), средней тяжести (умеренная), тяжелая (высокая).

Всем больным проведены следующие дополнительные исследования:

* клинический анализ крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы);
* биохимический анализ крови (определение электролитов, общего белка и иммуноглобулинов G, M, печеночных ферментов, определение железа сыворотки и С-реактивного белка);
* клиническое исследование кала;
* фиброколоноскопия;

## Обработка полученных данных

Статистическая обработка данных производилась:

* + непараметрическим критерием Wilcoxon-Mann-Whitney Test (метод Вилконсона-Манна-Уитни), в программе StatXact Cytel Studio 8 (USA) – для сравнения двух независимых выборок, имеющих количественные, или мерные, значения;
  + в программе Excel Microsoft Office 2003 (USA) – для вычисления средних величин;
  + точное вычисление значимости различий процентов проводилось по методу углового преобразования Фишера.

Графические изображения построены с помощью пакета программ Microsoft Exell 2003 (USA).

# Глава 3.

# Результаты исследования

## Результаты клинического обследования пациентов групп наблюдения.

Клинический раздел исследования включает результаты расспроса и объективного осмотра пациентов с выделением общих и местных признаков, позволяющих сделать вывод о степени активности патологического процесса.

При исследовании особенностей клинической картины у пациентов первой группы (18-30 лет) преобладали симптомы колитического синдрома: диарея с патологическими примесями (кровь и слизь) в стуле и абдоминальные боли. Так, на диарею указывали 7 пациентов (43,75%), примеси крови и слизи в стуле у 15 больных (93,75%). Боли в животе отмечали 12 больных (75%), причем у всех больных боли носили умеренный ноющий характер, локализовались преимущественно внизу живота и предшествовали акту дефекации. Симптомы общего характера в виде повышения температуры тела субфебрильного уровня наблюдались у половины пациентов данной группы наблюдения - 8 человек (50%). Снижения массы тела отмечено лишь у 2 больных (12,5%).

Для больных второй группы (31-59 лет) характерными были следующие клинические симптомы: болевой синдром присутствовал у 12 больных (75%), диарею отмечали 7 больных (43,75%), примеси в стуле у 15 больных (93,75%), лихорадка у двух больных (12,5%), снижение массы тела у 3 больных (18,75%). У одного больного течение заболевания осложнилось ректальным кровотечением.

Болевой синдром пациентов этой группы отличался, локализацией болей ноющего характера преимущественно в левой половине живота; акт дефекации у больных сопровождался болезненностью.

Клиническая картина заболевания пациентов третьей группы (60 лет и старше) также была представлена в основном болевым и диарейным синдромами с наличием примесей крови и слизи в кале. Болевой синдром имел место у половины больных данной группы (50%), характеризовался умеренной выраженностью, при этом боли локализовались у всех пациентов в левой подвздошной области. Диарейный синдром имелся лишь у двух пациентов (25%), кратность стула составила 5-8 раз в сутки. Значительно реже пациенты этой группы отмечали также патологические примеси в стуле.

Таблица 5. Частота клинических проявлений ЯК у пациентов исследуемых групп.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Клинический признак | 1 группа (16 человек) | 2 группа (16 человек) | 3 группа (8 человек) |
| Диарея | 7 (43,75%) | 7 (43,75) | 2 (25%) |
| Боли в животе | 12 (75%) | 12 (75%) | 3 (37,5%) |
| Примеси в кале | 15 (93,75%) | 15 (93,75%) | 6 (75%) |
| Снижение массы тела | 2 (12,5%) | 3 (18,75%) | 0 |
| Лихорадка | 8 (50%) | 2 (12,5%) | 0 |
| Внекишечные проявления | - | 1 (6,25%) | - |

Как следует из представленной таблицы, дефицит массы тела чаще наблюдался в группе, которую составили пациенты среднего возраста (31-59) лет (18,75%).

Обнаружено достоверное различие в частоте возникновения лихорадки у пациентов групп сравнения. Повышение температуры тела было более характерно для больных в возрасте 18-30 лет (50%) по сравнению со 2 и 3 группами наблюдения (p<0,05).

Вместе с тем, достоверной зависимости между возрастом пациентов и частотой и выраженностью диарейного синдрома нами не обнаружено.

## Результаты лабораторного обследования пациентов групп наблюдения

Всем больным исследуемых групп проведены следующие лабораторные исследования:

* клинический анализ крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы);
* биохимический анализ крови (определение электролитов, общего белка и иммуноглобулинов, печеночных ферментов, определение железа сыворотки и С-реактивного белка);
* клиническое исследование кала.

Изучение результатов лабораторных показателей крови позволило выявить ряд особенностей в каждой из трех рассматриваемых группах пациентов.

У пациентов первой группы наблюдалось снижение уровня гемоглобина (50% больных) и более низкие значения общего белка (81,25% больных) по сравнению с пациентами остальных групп наблюдения.

Почти у всех пациентов второй группы пациентов (возраст 31-59) также обнаружены изменения в уровне общего белка (93,75% пациентов) и тромбоцитов крови (50% больных).

Для большего количества пациентов пожилого возраста было характерно повышение уровня СОЭ (62,5 % больных) и С-реактивного белка (50% больных).

Таблица 6. Сводные данные показателей лабораторных исследований у пациентов исследуемых групп.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | 1 группа (18-30 лет) | 2 группа (31-59) | 3 групп (60 лет и старше) |
| Гемоглобин | 120 (12,80) | 125,94 (13,65) | 131,51 (13,75) |
| СОЭ | 14,63 (6,19) | 13,75 (5,02) | 23,51 (9,99) |
| С-реактивный белок | 5,88 (3,33) | 4,02 (2,76) | 8,36 (9,11) |
| Общий белок | 65,31 (3,07) | 66,8 (2,79) | 68,38 (2,19) |
| Тромбоциты | 308,06 (55,83) | 348,19 (64,63) | 288,88 (119,82) |

Достоверных различий в показателях клинического анализа крови у пациентов рассматриваемых групп не выявлено (p>0,05), однако анемия выявлялась чаще у больных в возрасте 18-30 лет по сравнению с пациентами остальных групп наблюдения.

Диаграмма 1. Среднее значение гемоглобина в исследуемых группах.

В группе пациентов среднего возраста (31-59 лет) наблюдалось повышение уровня тромбоцитов по сравнению с другими группами, однако различия оказались не достоверными.

Диаграмма 2. Средние значения количества тромбоцитов в исследуемых группах.

Диаграмма 3. Корреляция маркеров воспалительного процесса исследуемых групп.

Диаграмма 4. Средние значения общего белка крови в исследуемых группах.

## Результаты инструментального обследования пациентов групп наблюдения

Всем пациентам исследуемых групп проведено эндоскопическое исследование толстой кишки, в результате которого выявлены различия в локализации и выраженности воспалительных изменений.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | *1 группа* (18-30 лет), n=16 | *2 группа* (31-59), n=16 | *3 группа* (60 лет и старше), n=8 |
| *Проктосигмоидит* | 7 (43,75%) | 5 (31,25%) | 6 (75%) |
| *Левосторонний колит* | 4 (25%) | 8 (50%) | 1 (12,5%) |
| *Тотальное поражение* | 5 (31,25%) | 3 (18,75%) | 1 (12,5%) |

Отличительной особенностью эндоскопической картины у пациентов молодого возраста является более частое тотальное поражение толстой кишки (31,25% больных). Воспалительные изменения характеризовались отеком и инфильтрацией слизистой оболочкой толстой кишки, выраженной гиперемией, множественными эрозиями и острыми язвами.

|  |  |
| --- | --- |
|  | Тяжелая форма ЯК сигмовидной кишки |

У половины пациентов второй группы наблюдения (31-59 лет) по данным фиброколоноскопии диагностирован левосторонний колит. Нередко встречаются псевдополипы (37,5% пациенов), отек и яркая гиперемия слизистой оболочки с единичными мелкими эрозиями и поверхностными язвенными дефектами.

|  |  |
| --- | --- |
|  | Воспалительные полипы (псевдополипы толстой кишки) |

У пациентов в возрасте старше 60 лет воспалительный процесс чаще локализовался в прямой и сигмовидной кишке (75% больных). При осмотре слизистая оболочка была отечна, ярко гиперемирована, отечна, с поверхностными эрозиями.

|  |  |
| --- | --- |
|  | Умеренное воспаление толстой кишки при ЯК |

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Несмотря на успехи в диагностике и лечении язвенного колита, это заболевание представляет собой серьезную медико-социальную проблему, поскольку нередко характеризуется неблагоприятным течением с

развитием тяжелых осложнений и высоким уровнем инвалидизации пациентов.

В настоящем исследовании была проведена сравнительная оценка клинических, лабораторных и эндоскопических признаков заболевания у 40 больных различных возрастных групп.

В зависимости от возраста пациенты были распределены на три группы: 1 группу составили пациенты в возрасте 18-30 лет; 2 группа представлена больными в возрасте 31 - 59; 3 группу составляли лица 60 лет и старше.

Диагноз язвенного колита устанавливался на основании оценки жалоб,

данных анамнеза заболевания, общеклинического обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов.

Проведенное исследование выявило особенности клинического течения язвенного колита, изменений лабораторных показателей, различную распространенность и выраженность воспалительного процесса по данным эндоскопического исследования у больных язвенным колитом различного возраста.

Оценка клинических проявлений язвенного колита показала, что на первый план в клинической картине заболевания у пациентов молодого и среднего возраста выступали диарея с патологическими примесями в кале. У пациентов пожилого возраста был более выражен болевой синдром.

Кроме того, у пациентов первой и второй групп с большей частотой отмечались лихорадка субфебрильного уровня и дефицит массы тела.

При оценке лабораторных показателей обнаружено снижение уровня гемоглобина и общего белка крови у пациентов первой и второй групп исследования, в то время как для пациентов 60 лет и старше более характерным оказалось увеличение СОЭ и повышение уровня С - реактивного белка.

При оценке результатов фиброколоноскопии также выявлены особенности заболевания у пациентов различных групп исследования, в частности распространенности воспалительного процесса. Так, у пациентов в возрасте 18-30 лет значительно чаще отмечено тотальное поражение толстой кишки. Левосторонний колит диагностировался чаще у пациентов среднего возраста, для пациентов пожилого возраста типичным являлось более локальное поражение прямой и сигмовидной кишки.

**ВЫВОДЫ**

1. У всех обследованных больных выявлены типичные клинические симптомы язвенного колита, однако более выраженный колитический синдром отмечен у пациентов молодого и среднего возраста.
2. Общие проявления токсемии (снижение массы тела и субфебрильная лихорадка) также чаще встречались у пациентов молодого и среднего возраста.
3. При сравнительной оценке результатов фиброколоноскопии выявлены менее выраженные воспалительные изменения кишки у пациентов 60 лет и старше, что, по-видимому, объясняет умеренность клинических проявлений заболевания в данной возрастной группе.

# СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхаков С. Р., Абдулхаков Р. А. Неспецифический язвенный колит: Современные подходы к диагностике и лечению. // Вестник современной клинической медицины №1, том 2. – 2009. – стр. 5-8.
2. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит \ Г.Адлер; пер. с нем. А.А. Шептулина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. -500с.
3. Артамонов Р.Г., Глазунова Л.В., Бекташянц Е.Г. Неспецифический язвенный колит у детей. // Журнал лечебное дело №1. – 2013. –с. 89.
4. Барановский, А.Ю. Можно ли предвидеть неблагоприятное течение
5. язвенного колита? // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.П.Мечникова. - 2012. - Т. 4, №1. -С. 41-47.
6. Белобородова Э. И., Бурковская В. А., Маркидонова А.А. Диагностика тяжести течения язвенного колита. // Сибирский медицинский журнал №3, том 110 . – 2012. – стр. 4-15
7. Белоусова Е.А. Воспалительные заболевания толстой кишки, как предраковые состояния. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии №4. – 2002. – стр.56-62.
8. Валуйских Е.Ю, Светлова И.О, Курилович С.А, Осипенко М.Ф, Максимов В,Н, Воевода М.Е. Клинико-­генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника. // РЖГГК. - 2009. - Т.19. - №5. - С.72-77.
9. Ватутин Н.Т., Шевелек А.Н., Карапыш В.А., Василенко И.В. Неспецифический язвенный колит. // Архив внутренней медицины №4. – 2015. – стр. 2-13.
10. Гастроэнтерология: клинические рекомендации / под ред. Ивашкина В.Т. 2-е изд. , испр. И доп. М.:ГЭОТАР-Медиа,2009. 208 с.
11. Главнов П.В., Лебедева Н.Н., Кащенко В.А., Варзин С.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения. // Журнал Вестник СПбГУ №4 . – 2015.
12. Гребенев А.Л, Мягкова Л.П. Болезни кишечника. М.; 1994.
13. Григорьева Г.А. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона: диагностика и лечение осложненных форм. // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии №5. – 2002. – стр. 34-39.
14. Дорофеев А. Э., Кирьян Е. А. Некоторые генетические предикторы развития патологии кишечника. // Журнал «Мир медицины и биологии» №47, том 10. – 2014. – стр 6-10.
15. Златкина А.Р. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии №6. – 1998. – стрю 58-63.
16. Кашкина Е. И., Федосова М. А. Язвенный колит: критерии и метод прогнозирования очередного обострения. // Саратовский научно-медицинский журнал №3, том 10. – 2014. –стр. 5-15.
17. Конович Е.А., Халиф И.Л., Шапина М.В. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника. // Российский журнл гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии №23.- 2013. – стр. 69-78.
18. Конович Е.А, Халиф И.Л. Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела у больных язвенным колитом и болезнью Крона. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии №5, том 19. – 2009. – стр. 72-77.
19. Конович Е.А., Халиф И.Л, Шапина М.В, Широких К.Е. Цитокины сыворотки крови у больных язвенным колитом с различной клинической активностью. // Журнал новости колопроктологии №4 . -2014. – стр. 55
20. Ливзан М.А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения/ М.А. Ливзан, М.А. Макейкина/ Консилиум медикум. Гастроэнтерология. - 2010. - №2. - С. 60-65.
21. Ливзан М.А. Неспецифический язвенный колит: генетика иммунного ответа / М.А. Ливзан, М.А. Макейкина // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2012. - № 1. - С. 28-33.
22. Ливзан М.А. Полиморфизм IL 17 как фактор прогноза течения неспецифического язвенного колита // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга (материалы 7-й Научной сессии Института гастроэнтерологии и клинической фармакологии СПбГМА им. И.И.Мечникова Санкт-Петербурга). - СПб, 2010. - № 4. - М 21.
23. Маев И.В., Григорян С.С., Гаджиева М.Г., Овчинникова Н.И. Роль цитокинов в патогенезе неспецифического язвенного колита. // Клиническая медицина №1 . – 2008. –стр.8-15.
24. Макейкина М.А. Генетические прогностические факторы течения неспецифического язвенного колита / М.А. Макейкина, М.А. Ливзан И Практическая медицина. - 2012. - № 9 (65). - С. 133-136.
25. Макейкина, М.А. Ливзан, М.Б. Костенко, Е.А. Лялюкова. Язвенный колит: диагностика, принципы лечения, прогноз заболевания. // Методические рекомендации для врачей-интернов, ординаторов, врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, врачей (семейной) общей практики. -2013. – 35с.
26. Маркова А.А., Кашкина Е.И. Современные методы диагностики и оценки тяжести течения неспецифического язвенного колита. // Вестник Тамбовского университета №3, том 17. – 2012. – стр.13-17
27. Мялина Ю. Н., Козлова И. В., Лекарева Л. И. Динамика маркеров воспаления при разном течении воспалительных заболеваний кишечника. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология №5. – 2014. – стр.5-12.
28. Ногаллер А.М. Новое в изучении патогенеза и в лечении воспалительных заболеваний толстой кишки. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология №5. – 2003. – стр. 72.
29. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л. Спорные и нерешенные вопросы дифференцировки язвенного колита и болезни Крона.// \ Консилиум - медикум. Прил.: Гастроэнтерология. – 2012. – стр.18-22.
30. Ткачев А. В., Мкртчян Л. С., Никитина К. Е., Волынская Е. И. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрёстке проблем. // Практическая медицина №58 . – 2012. – стр. 5-10.
31. Хавкин А.И., Рачкова Н.С. Воспалительные заболевания кишечника. проблемы дифференциальной диагностики и лечения. // Российский медицинский журнал №16, том 14. – 2006. – стр. 154-159.
32. Харитонов А,Г., Кондрашина Э.А., Барановский А.Ю., Булгакова Т.В., Лапин С.В.,Тотолян А.А. Клинико-иммунологические особенности различных вариантов течения язвенного колита. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2013. - №3. -С. 22-26.
33. Хрулёва Н. С., Боровков Н. Н. Трудности дифференциальной диагностики неспецифического язвенного колита и болезни Крона в клинической практике. Собственное наблюдение. // Архив внутренней медицины №5. – 2013. – стр.3-10.
34. Хавкин А.И., Рачкова Н.С. Воспалительные заболевания кишечника. Проблемы дифференциальной диагностики и лечения. // Российский медицинский журнал №6, том 14 – 2006. – стр 154-159.
35. Харитонов, А.Г. Особенности клинических проявлений язвенного колита у пациентов с повышенным титром р-АНЦА // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 10-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург - Гастро-2008». - 2008. - № 2-3 -С. М122.
36. Циммерман Я.С. Классификация основных гастроэнтерологических заболеваний и синдромов. 3-е изд. Пермь; 2012.
37. Циммерман Я.С, Циммерман И.Я., Третьякова *Ю.И.* Язвенный колит и болезнь Крона: современные представления часть 1. дефиниция, терминология, распространенность, этиология и патогенез, клиник а, осложнения, классификация. // Журнал Клиническая медицина №11. – 2013. – с.31.
38. Циммерман Я. С., Циммерман И. Я., ТретьяковаЮ. И. Язвенный колит и болезнь крона: современные представления. часть 2. диагностика и дифференцированная терапия // Журнал клиническая медицина №12, том 91. – 2013. – стр. 1-7
39. Шептулин А.А. Неспецифический язвенный колит: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии №5. – 2001. – стр.8-12.
40. Asher Kornbluth, David Sachar Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults. // The American Journal of GASTROENTEROLOGY. – 2010. – Vol.105. –P. 3-13.
41. Axel Dignass, Rami Eliakim, Fernando Magro. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. // Journal of Crohn's and Colitis№6. – 2012. – P. 965–990
42. Baranovsky, A.Y. Clinical features of ulcerative colitis in pANCA-positive
43. patients in Russian // J. Crohns Colitis. - 2009. - Vol. 3, N.l. - P. 120.
44. Gralnek I., De Franchisk Seidman E et al. Development of a capsule endoscopy scoring index for small intestinal mucosal inflammatory change. // Aliment. Pharmacol.Ther. – 2008. –Vol.27. – p.146-54.
45. Hirokazu Takahashi, Hidenori Ohkubo, Atsushi Nakajima, Masaru Shinozaki and Hajime Sato. Comparison of Clinical Guidelines for Ulcerative Colitis: ECCO, BSG, US and Japanese Guidelines with Reference to Surveillance Program. // JSM Gastroenterology and Hepatology. – 2014. – p.5.
46. Langan R.C., Gotcsh P.B. Ulcerative colitis. – 2014. – Vol.11. –p. 22-9.
47. Lee D.S. The role of endoscopy in inflammatory bowel desease. // Medscape gastroenterology journal №3. – 2011. – P.3-13.
48. Livzan М. The prognostic factors of the Ulcerative colitis course, associated with formation of the need of steroids // The Turkish Journal of Gastroenterology. -2011. – Vol. 22. - P. 37.
49. Stange E.F, Travis S.P, Vermeire S et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definition and diagnosis. // J. Chrohn Colitis. – 2008. –Vol.2 - p.1-23
50. Tanagan S.R., Chanagan F., Karp L.C. Inflammatory bowel desease. UK, Willy-blackwall; 2010.
51. Uma, Magadevan Medical treatment of ulcerative colitis, 2004.
52. Vermeire S.,Van Assche G.,. Rutgeerts P. Role of genetics in prediction of disease course and response to therapy. // World J. Gastroenterology. – 2010. –Vol. 16. – P.15.