

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Краснер Яков Аркадьевич

**ЧАСТОТА И ОСОБЕННОСТИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТОЗА
У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
КИШЕЧНИКА**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Марина Федоровна Осипенко

Новосибирск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ЧАСТОТА И ОСОБЕННОСТИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТОЗА У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	12
1.1 Проблема коморбидности у больных воспалительными заболеваниями кишечника.	12
1.2 Воспалительные заболевания кишечника и заболевания печени.	14
1.3 Воспалительные заболевания кишечника и неалкогольный стеатогепатоз.	16
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	29
2.1 Дизайн исследования.	29
2.2 Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.	31
2.3 Исследование качества жизни.	37
2.4 Статистический анализ результатов исследования.	38
2.5 Общая характеристика больных с воспалительными заболеваниями кишечника, включенных в исследование.	39
ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	46
3.1 Частота неалкогольного стеатогепатоза у больных с язвенным колитом и болезнью Крона. Демографические особенности больных с язвенным колитом и болезнью Крона в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза.	46
3.2 Метаболические факторы у больных язвенным колитом и болезнью Крона.	48
3.3 Особенности клинического течения язвенного колита и болезни Крона в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза. ...	53
3.4 Особенности терапии язвенного колита и болезни Крона в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза.	59
3.5 Показатели периферической крови и уровня С-реактивного белка у	

больных воспалительными заболеваниями кишечника при наличии и отсутствии неалкогольного стеатогепатоза.	66
3.6 Показатели качества жизни у больных язвенным колитом и болезнью Крона в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза.	68
3.7 Маркеры повреждения и фиброза печени у больных с неалкогольным стеатогепатозом и воспалительными заболеваниями кишечника	71
3.8 Клинические и лабораторные особенности неалкогольного стеатогепатоза у больных язвенным колитом и болезнью Крона с Эпштейн- Барр вирусной, цитомегаловирусной и герпесвирусной-инфекциями.	80
3.9 Оценка уровня аммиака капиллярной крови у больных с язвенным колитом и болезнью Крона в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза.	82
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	96
ВЫВОДЫ.	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	104
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Число больных, страдающих несколькими заболеваниями, возрастает. Очевидно, что течение каждого заболевания модифицируется под влиянием других нозологий, что делает проблему коморбидности актуальным вопросом медицины.

Одной из важнейших проблем современной гастроэнтерологии являются воспалительные заболевания кишечника [8, 33, 94, 104, 161]. К данной группе заболеваний преимущественно относятся язвенный колит и болезнь Крона [8, 33, 40, 76, 94], повышенное внимание к которым обусловлено ростом их частоты во всем мире, включая Россию [13, 26, 36, 44, 83, 100, 117, 135].

Активно изучаются вопросы коморбидности у больных воспалительными заболеваниями кишечника, в том числе патологии печени, частота которой также растет на всех континентах [7, 10, 14, 25, 57, 64].

Одним из наиболее распространенных заболеваний печени является неалкогольный стеатогепатоз, с наличием которого связан риск развития фиброза и цирроза печени [34, 38, 58, 84, 137, 154, 159]. Наиболее активно изучается неалкогольный стеатогепатоз или первичная неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с метаболическими расстройствами [8]. В настоящее время частота коморбидности воспалительных заболеваний кишечника и метаболических нарушений достигает 62 % [128, 154].

Помимо метаболических нарушений с развитием неалкогольного стеатогепатоза связывают целый ряд различных факторов, таких как действие лекарственных препаратов, синдром мальабсорбции и др. [18].

Согласно данным литературы частота неалкогольного стеатогепатоза и метаболических нарушений у больных воспалительными заболеваниями кишечника широко варьирует и составляет от 1,5 % до 55 %. [62, 71, 88, 89, 139, 144, 150].

Можно предположить наличие общих патогенетических звеньев в развитии воспалительных заболеваний кишечника и неалкогольного стеатогепатоза: повышенная кишечная проницаемость, системный воспалительный процесс и изменения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры [31, 50, 98, 154].

Понимание особенностей развития и течения неалкогольного стеатогепатоза позволит определить группы риска по формированию данной патологии среди больных воспалительными заболеваниями кишечника, будет способствовать выработке методик скрининга, профилактики и даст основы для индивидуализации подходов к лечению.

Степень разработанности темы диссертации

Несмотря на возросшее количество публикаций, посвященных сочетанию неалкогольного стеатогепатоза и воспалительных заболеваний кишечника, в данной проблеме остается много нерешенных вопросов. Различия в частоте неалкогольного стеатогепатоза могут быть обусловлены региональными особенностями и разными подходами к диагностике данной патологии печени [70, 71, 88, 128, 139, 144]. У больных воспалительными заболеваниями кишечника могут сочетаться разные факторы формирования неалкогольного стеатогепатоза, однако сведений о том, какие из них имеют ведущее значение, недостаточно.

Можно предположить, что факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом и его клинические особенности у больных язвенным колитом и болезнью Крона различны. Данные литературы убедительно демонстрируют ассоциацию метаболических факторов с неалкогольным стеатогепатозом у этой группы больных [70, 104], однако взаимосвязи между течением воспалительных заболеваний кишечника, применяемой терапией, нутритивными нарушениями и неалкогольным стеатогепатозом проанализированы недостаточно. Мало данных о частоте и выраженности фиброза печени у больных воспалительными заболеваниями кишечника и неалкогольным стеатогепатозом.

Не изучена ассоциация неалкогольного стеатогепатоза и вирусных инфекций в слизистой оболочке толстой и тонкой кишки, нередко выявляемых у больных воспалительными заболеваниями кишечника [158].

Отсутствуют данные об ассоциации уровня аммониемии с наличием неалкогольного стеатогепатоза у больных язвенным колитом и болезнью Крона.

Цель исследования

Выявить частоту и факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом у больных язвенным колитом и болезнью Крона, для оптимизации лечебной и диагностической тактики.

Задачи исследования

1. Оценить частоту неалкогольного стеатогепатоза у больных с язвенным колитом и болезнью Крона.
2. Выявить особенности клинического течения, лабораторной активности и особенности применяемой терапии язвенного колита и болезни Крона в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза и стадии фиброза печени.
3. Установить ассоциации между наличием вирусов простого герпеса, Эпштейна-Барр и цитомегаловируса в слизистой оболочке толстой кишки и особенностями клинического течения язвенного колита и болезни Крона в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза.
4. Выявить различия в уровне аммиака периферической крови у больных язвенным колитом и болезнью Крона в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза и стадии фиброза печени.
5. Оценить показатели качества жизни у больных с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза.

Научная новизна

Впервые продемонстрирована частота неалкогольного стеатогепатоза (48 %) в российской популяции у больных воспалительными заболеваниями кишечника, а также частота фиброза печени (26 %) у больных с язвенным колитом и болезнью Крона и неалкогольным стеатогепатозом. Выявлено, что у 33 % больных воспалительными заболеваниями кишечника имелось сочетание двух и более известных факторов риска неалкогольного стеатогепатоза. У больных язвенным колитом и болезнью Крона выявлены общие факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом – компоненты метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, нарушения углеводного обмена, дислипидемия, артериальная гипертензия). Впервые были выявлены факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом, различные для больных язвенным колитом и болезнью Крона. Так при болезни Крона неалкогольный стеатогепатоз был ассоциирован с непрерывным течением основного заболевания, резекцией толстой кишки в анамнезе, приемом азатиоприна, наличием внекишечных проявлений основного заболевания и большей частотой госпитализаций по поводу основного заболевания, а при язвенном колите – с применением глюкокортикоидов и меньших доз пероральных аминосалицилатов.

Впервые было выявлено отсутствие взаимосвязи между наличием вируса Эпштейна – Барр и цитомегаловируса в слизистой оболочке толстой кишки и неалкогольным стеатогепатозом. Применение системных глюкокортикостероидов в анамнезе было ассоциировано с наличием Эпштейн–Барр-вирусной инфекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника. Показано отсутствие значимых различий в уровне аммиака периферической крови у больных язвенным колитом и болезнью Крона независимо от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные позволяют выработать дифференцированный подход к скринингу неалкогольного стеатогепатоза у больных язвенным колитом и болезнью Крона. Результаты исследования дают возможность расширить понимание механизмов формирования неалкогольного стеатогепатоза у больных воспалительными заболеваниями кишечника. Невысокая частота фиброза печени и отсутствие тяжелого фиброза (3 и 4 стадий) позволяет предположить, что неалкогольный стеатогепатоз у больных ВЗК в основном не требует интенсивного медикаментозного лечения, что имеет большое значение для предотвращения полипрагмазии.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационное исследование по своему дизайну соответствует одномоментному поперечному исследованию.

Для изучения частоты и особенностей неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК проведено исследование выборки больных, состоящих в базе данных – «Регистр воспалительных заболеваний кишечника» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» («Регистр хронических воспалительных заболеваний кишечника», свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017620133, дата регистрации 03.02.2017). В исследование было включено 60 больных с язвенным колитом и 63 больных с болезнью Крона. В ходе исследования проводилось клиническое обследование больных, сбор анамнеза, а также регистрация результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Для оценки наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза использовались результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости, выполнявшегося перед включением в

исследование. В исследование не включались больные, злоупотребляющие алкоголем, а также с вирусным, острым лекарственным и аутоиммунным гепатитами, нарушениями обмена меди и холестатическими заболеваниями печени. Для исключения алкогольной этиологии стеатогепатоза производился анализ результатов опросника AUDIT, сбор анамнеза, анализ клинических и анамнестических данных, свидетельствующих о злоупотреблении алкоголем.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Неалкогольный стеатогепатоз встречается у 48 % больных воспалительными заболеваниями кишечника и ассоциирован с наличием компонентов метаболического синдрома и возрастом старше 40 лет, а также при болезни Крона – с частотой госпитализаций более 1 раза в год и наличием внекишечных проявлений, а при язвенном колите – с приемом пероральных аминосалицилатов в дозе менее 40 мг/кг массы тела.

2. Частота неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза у больных ВЗК составляет 12 % и ассоциирована при болезни Крона с оперативным лечением в анамнезе, приемом азатиоприна и непрерывным характером течения основного заболевания, а при язвенном колите с назначением глюкокортикостероидов.

3. У больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом признаки фиброза печени выявляются в 26 % случаев и соответствуют критериям 1 и 2 стадий.

4. Наличие неалкогольного стеатогепатоза не ассоциировано с наличием вируса Эпштейна-Барр и цитомегаловируса в слизистой толстой кишки у больных с воспалительными заболеваниями кишечника.

Степень достоверности

Статистическая обработка данных производилась при помощи программы Statistica 12.0, Rstudio (version 0.99.879 – © 2009-2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com). Распределение значений количественных показателей оценивалось на нормальность.

Количественные показатели, распределение которых было нормальным, представлены в виде $X \pm m$, где X – среднее значение, а m – стандартное отклонение среднего. При ненормальном характере распределения количественные показатели представлены в виде $M [Q1-Q3]$, где M – медиана, а $Q1-Q3$ – межквартильный размах. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на региональной конференции «Многоликие проблемы кишечника» (Новосибирск, 2017), на региональной конференции «Вместе преодолеваем сложности в диагностике и лечении заболеваний печени и билиарного тракта» (Новосибирск, 2018), на форуме «Новые рубежи гастроэнтерологии» (Новосибирск, 2018).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск, 2019).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России «Изучение закономерностей развития патологических процессов, присходящих в организме в условиях болезни; оптимизация, разработка и совершенствование принципов и методов диагностики, лечения, прогнозирования результатов и профилактики заболеваний различных органов и систем. Разработка подходов к оценке уровней здоровья, оптимизация современных технологий и экономики в управлении здравоохранением и фармацевтической деятельностью», номер государственной регистрации 01201362201.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты работы внедрены в практику гастроэнтерологического и поликлинического отделений Городской клинической больницы № 12 (Новосибирск), в учебный процесс и научную работу кафедры

пропедевтики внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 7 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 3 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы представлен 165 источниками, из которых 120 – в зарубежных изданиях. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 11 рисунками.

Личный вклад автора

Автором работы был выполнен анализ доказательной научной базы, представленной в источниках литературы, а также патентно-информационный поиск для определения степени разработанности проблемы. Автор участвовал в составлении регистра воспалительных заболеваний кишечника. На основании поставленных цели и задач автором работы самостоятельно проводился набор больных с последующей статистической обработкой полученных данных.

ГЛАВА 1 ЧАСТОТА И ОСОБЕННОСТИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТОЗА У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Проблема коморбидности у больных воспалительными заболеваниями кишечника

В настоящее время увеличение числа больных, страдающих несколькими сопутствующими заболеваниями, является актуальной проблемой всех отраслей медицины, поскольку особенности течения каждого заболевания способны модифицироваться под действием других нозологий, имеющих у больного [20, 21]. В отечественной литературе, а также в клинической практике для характеристики нескольких имеющихся у больного заболеваний чаще используется такой термин, как «сопутствующая патология». В зарубежных источниках же в последнее время все чаще встречаются такие термины, как «коморбидность» и «полиморбидность». Коморбидность рассматривается как наличие у больного нескольких нозологий, связанных друг с другом единым патогенетическим механизмом. В то же время полиморбидность рассматривается как наличие множества заболеваний, вероятно, не связанных между собой. Данные отличия весьма условны, поскольку многие, казалось бы, не связанные между собой заболевания имеют в большей или меньшей степени общую патогенетическую основу. Поэтому, в целом, данные понятия в клинической практике используют как синонимы [4, 29].

Проблема коморбидности и полиморбидности у больных ВЗК имеет существенное практическое значение. Оно обусловлено, во-первых, высокой распространенностью сопутствующих заболеваний у данной группы больных. По данным ряда литературных источников она регистрируется на уровне до 45,6 % [42]. Во-вторых, наличие сопутствующих заболеваний нередко определяет тактику лечения основного заболевания, оказывая влияние на выбор лекарственных препаратов и их дозировку.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – общий термин, которым обозначают группу хронических болезней, характеризующихся деструктивным неспецифическим иммунным воспалением стенки кишки. Формами ВЗК являются язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) [24].

В настоящее время данная группа заболеваний представляет серьезную социальную и медицинскую проблему. Во-первых, это обусловлено высокой распространенностью ВЗК. Так, распространенность ЯК достигает 505 заболеваний на 100 000 человек в европейских странах и 249 заболеваний на 100 000 человек в Северной Америке. Распространенность болезни Крона несколько ниже и достигает 322 заболеваний на 100 000 человек в Европе и 319 заболеваний на 100 000 человек в странах Северной Америки. При этом целый ряд исследований демонстрирует и достоверно растущую заболеваемость ВЗК.

Не является исключением и Россия. Анализ региональных регистров позволяет утверждать, что на территории нашей страны также наблюдается значительный рост числа больных. Так в Новосибирске в 2009 г. распространенность язвенного колита составляла 26,9 случаев на 100 000 человек и 19,9 случаев на 100 000 человек для болезни Крона. В 2016 году эти показатели составляли 40,2 и 32,4 соответственно [36].

Во-вторых, ВЗК поражают в первую очередь молодых, трудоспособных людей, поэтому данная группа заболеваний оказывает и существенный экономический ущерб. Например, ежегодные затраты систем здравоохранения европейских стран на лечение ВЗК составляют 4,6–5,6 миллиардов евро в год [81].

Этиология ЯК и БК остается неизвестной. На протяжении всей истории изучения данных заболеваний рассматривалось множество потенциальных этиологических факторов ВЗК, таких как наличие некоего инфекционного агента, являющегося возбудителем ВЗК, влияние факторов внешней среды (в частности, неоднократно отмечалась тенденция к повышению заболеваемости в северных регионах по сравнению с южными, а также в западных странах), особенностей

питания и образа жизни, наличие определенных генетических мутаций. Однако, несмотря на все усилия, конкретный этиологический фактор так и не был выделен [82, 99, 107, 121, 162].

Несмотря на неизвестную этиологию, патогенез ВЗК изучен достаточно подробно. На сегодняшний день господствует гипотеза, предполагающая, что развитие ВЗК вызвано взаимодействием кишечной микрофлоры, факторов внешней среды, особенностей питания и определенных генетических заболеваний, то есть данные заболевания являются многофакторными. Особое внимание уделяется взаимодействию кишечной микрофлоры с кишечной стенкой при участии механизмов врожденного и приобретенного иммунитета. Одним из ключевых факторов патогенеза ВЗК является искаженная реакция иммунной системы на антигены кишечного микробиома. Так, например, показано, что при БК преобладает активность Т-хелперов 1 и Т-хелперов 17, что выражается в повышении уровня интерлейкина (ИЛ)-12, ИЛ-17А, ИЛ-28 и интерферона- γ , тогда как при ЯК наблюдается аномальная активность Т-хелперов 2 с повышением уровня ИЛ-5, ИЛ-13 и снижением уровня ИЛ-4, а также отмечается влияние полиморфизма генов ИЛ-12 и ИЛ-17 [22, 87, 78, 127], однако истинная роль данных полиморфизмов до сих пор изучается. Активно обсуждаются вопросы особенностей качественного состава микробиоты кишечника у больных ВЗК [6].

Таким образом, в связи со сложностью патогенеза ВЗК и вовлеченностью в него иммунологических механизмов создаются предпосылки для формирования многообразных коморбидных состояний у больных ЯК и БК [149].

1.2 Воспалительные заболевания кишечника и заболевания печени

Заболевания печени и желчевыводящих путей распространены среди больных ВЗК. К наиболее частым заболеваниям печени относятся первичный склерозирующий холангит (ПСХ), вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит и неалкогольный стеатогепатоз [110, 147].

Истинная распространенность заболеваний печени среди больных ВЗК

остается неизвестной, однако имеющиеся данные позволяют предположить высокую частоту данной патологии. Так в своем исследовании Mendes и соавторы показали повышение функциональных проб печени у 30 % больных ВЗК [49].

Наиболее специфичным для ВЗК заболеванием печени является первичный склерозирующий холангит [105]. Данное заболевание чаще встречается среди больных ЯК и сопровождается формированием стриктур желчных протоков [61]. Данная патология имеет большое клиническое значение, поскольку значительно ухудшает прогноз и качество жизни больных ВЗК [77]. На сегодняшний день эффективные методы лечения первичного склерозирующего холангита отсутствуют, а этиология остается неясной [67].

Важными заболеваниями печени у больных ВЗК являются вирусные гепатиты В и С [89]. По имеющимся на данный момент сведениям частота вирусных гепатитов В и С у больных ВЗК не отличается от таковой в остальной популяции. Особенностью данных инфекций у больных ВЗК является возможность реактивации репликации вируса на фоне иммуносупрессивной терапии, а также лечения антицитокиновыми препаратами. В связи с этим является необходимой вакцинация больных ВЗК против вирусного гепатита В, а также проведение противовирусной терапии при наличии инфекции и лечении иммуносупрессантами и биологическими препаратами [132].

Сравнительно редким заболеванием печени у больных ВЗК является аутоиммунный гепатит [89]. В литературе имеются данные об ассоциации аутоиммунного гепатита и ВЗК. Так было продемонстрировано, что среди больных аутоиммунным гепатитом у 16 % встречается ЯК [125], однако подобные исследования, посвященные данной проблеме, остаются немногочисленными.

Кроме того встречаются случаи сочетания первичного склерозирующего холангита и аутоиммунного гепатита. По разным данным, частота аутоиммунного гепатита у больных первичным склерозирующим холангитом составляет 7,6–53,8 % [41, 136]. Такое сочетание является неблагоприятным в прогностическом плане, поскольку ассоциировано с большей частотой формирования цирроза печени [131].

1.3 Воспалительные заболевания кишечника и неалкогольный стеатогепатоз

Результаты исследований показывают, что неалкогольный стеатогепатоз может являться распространенным состоянием среди больных ВЗК. По данным ряда исследований, частота неалкогольного стеатогепатоза при ВЗК широко варьирует и составляет от 1,5 до 55 %. Такой разброс данных обусловлен в первую очередь разнообразием и относительно невысокой специфичностью методов, применяемых для диагностики неалкогольного стеатогепатоза [71, 88, 139, 144].

При этом по данным ряда исследований неалкогольный стеатогепатоз встречается среди больных ВЗК чаще, чем среди людей без данной патологии. Так по результатам исследования S. Bargiggia с соавторами была выявлена достоверно более высокая частота стеатогепатоза, диагностированного по данным УЗИ органов брюшной полости, среди больных БК и ЯК (39,5 % и 35,5 % соответственно) по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$). У 27,3 % больных БК и 24,5 % с ЯК был выявлен стеатогепатоз легкой (небольшое увеличение эхогенности печени) и средней (отсутствие эхосигнала от стенки воротной вены и выраженные различия печени и почек по эхогенности) степеней. У 12,2 % больных БК и у 11 % больных ЯК стеатогепатоз был выраженным. Взаимосвязи между наличием и выраженностью стеатогепатоза и длительностью течения основного заболевания, локализацией поражения и особенностями терапии в этой работе выявлено не было.

Исследование T. Bessissow и соавторов, в ходе которого 321 больной ВЗК наблюдался в течение 3 лет, демонстрирует 3-х кратное повышение риска развития неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК. При этом в ходе исследования у 2,2 % больных развился продвинутый фиброз печени. Особенно важно, что формированию фиброза во всех случаях предшествовало формирование неалкогольного стеатогепатоза. К сожалению, в данной работе не проводился анализ факторов риска формирования выраженного фиброза из-за

небольшого количества исходов [98, 142].

В последнее время усилился интерес исследователей к факторам, ассоциированным с неалкогольным стеатогепатозом у больных ВЗК, что выражается в увеличении количества публикаций на данную тему. Анализ данных работ позволяет выделить несколько групп факторов, которые наиболее тесно ассоциированы с наличием неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК.

В ряде исследований подтверждается факт ассоциации неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК с теми же метаболическими нарушениями, что и больных без патологии кишечника. В первую очередь сюда можно отнести метаболический синдром (МС), а также отдельные его компоненты (артериальная гипертензия, дислипидемия, абдоминальное ожирение, нарушения углеводного обмена) [58, 130, 134, 137].

Взаимосвязь между ВЗК и МС исследована в ряде работ в связи с ростом распространенности обоих состояний. В 2008–2009 гг. такое исследование проводилось на базе Токийского Медицинского и Стоматологического Университета N. Masakazu и соавторами. В исследование включались больные, страдающие БК или ЯК без хирургического лечения в анамнезе. Кроме сбора медицинского и социального анамнеза, у каждого больного выполнялось исследование артериального давления в покое, уровня глюкозы сыворотки крови, гликированного гемоглобина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов. Всего в исследование было включено 102 больных (74 с ЯК и 28 с БК). Частота встречаемости МС среди больных, страдающих ВЗК, составила 18,6 %. При этом среди больных ЯК распространенность МС составила 23 %, а среди больных БК – 7,1 % (OR = 3,88, 95 % CI 0,83–18,02. $p = 0,089$). Также было показано отсутствие зависимости между проводимым лечением, полом, длительностью заболевания, социальным анамнезом, курением, употреблением алкоголя и наличием МС у больных ВЗК. Мультивариативный анализ установил взаимосвязь между возрастом больных ВЗК и наличием МС (OR = 1,064, CI = 1,017–1,114, $p < 0,05$) [129].

Существует ряд исследований, посвященных взаимосвязи одного из компонентов МС – ожирения – на течение ВЗК. Метаанализ, включающий 7 исследований, показал, что больные с ожирением достоверно реже подвергаются хирургическому лечению по поводу осложнений ВЗК, а также реже нуждаются в терапии кортикостероидами по сравнению с больными без ожирения. Тем не менее, не было выявлено достоверных различий в группах исследования в частоте использования анти-ФНО- α препаратов и цитостатиков, а также в частоте перианальных поражений [148].

В упомянутой выше работе С. S. Palumbo и соавторов, включавшей 384 больных ВЗК, были выявлены такие предикторы наличия неалкогольного стеатогепатоза, как старший возраст (OR 1,45; 95 % CI, 1,15–1,82), высокий ИМТ (OR, 1,14; 95 % CI, 1,07–1,23), высокий уровень триглицеридов (OR, 1,45; 95 % CI, 1,01–2,09), а также наличие сахарного диабета (OR, 7,31; 95 % CI, 2,33–22,9). Также длительность основного заболевания у больных с неалкогольным стеатогепатозом была выше (16,5 года $\pm$ 11,1 года и 11,8 года $\pm$ 9,7 года, $p < 0,001$). В данном исследовании у больных также оценивалось наличие фиброза печени с помощью фиброэластометрии. Значимый фиброз был выявлен у 12 % больных. Предикторами наличия значимого фиброза также являлись старший возраст и высокий ИМТ больного. Кроме того, у больных определялись неинвазивные индексы фиброза: FIB4 и APRI. При этом оба индекса были значимо выше в группе больных с неалкогольным стеатогепатозом по сравнению с группой больных без него (соответственно $0,22 \pm 0,12$ и $0,19 \pm 0,08$, $p < 0,05$ для APRI и $0,86 \pm 0,40$ и $0,72 \pm 0,40$, $p < 0,05$ для FIB4), тогда как существенной разницы между больными с фиброзом печени и без него не было. Это может свидетельствовать о том, что неинвазивные индексы фиброза малоприменимы в реальной клинической практике для диагностики фиброза, однако могут косвенно указывать на наличие стеатогепатоза [139].

Схожие результаты были продемонстрированы в исследовании М. Principi и соавт. В данной работе была показана ассоциация между неалкогольным стеатогепатозом и МС (OR = 2,24, 95 % CI 1,77–28,81), а также отдельными его

компонентами: наличием сахарного диабета ($OR = 1,71$, 95 % CI 1,43–12,25) и абдоминальным ожирением ($OR = 1,68$, 95 % CI 1,15–14,52) [130].

В целом жировая ткань в настоящее время рассматривается как орган, вырабатывающий ряд биологически активных веществ – адипокинов, многие из которых обладают провоспалительной активностью, например, С-реактивный белок (СРБ), ИЛ-6 и фактор некроза опухолей- α (ФНО- α). Таким образом избыточный объем жировой ткани может служить своеобразным «спусковым крючком» для развития различных воспалительных заболеваний, в том числе ВЗК. Действительно, несколько исследований демонстрируют увеличение риска развития БК, но не ЯК у лиц с ожирением в 1,5–1,8 раза [119].

Анализ исследований, посвященных нарушениям липидного обмена у больных ВЗК, позволяет утверждать, что наибольшее значение имеет не индекс массы тела, а объем висцерального жира. Так в ряде работ продемонстрировано, что объем висцерального ожирения у больных с болезнью Крона ассоциирован со стенозирующим и пенетрирующим течением заболевания, активностью заболевания, частотой госпитализаций, а также ранними сроками оперативного лечения [97, 156].

Кроме того показано, что большие объемы висцерального жира ассоциированы с высоким риском послеоперационного рецидива болезни Крона [157].

В то же время неалкогольный стеатогепатоз у больных ВЗК может развиваться и без метаболических факторов риска. Это может свидетельствовать о том, что патогенез неалкогольного стеатогепатоза при ВЗК имеет некоторые особенности. С этой точки зрения весьма интересно исследование A. Sartini и соавт. В данной работе сравнивались 2 группы больных: ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом и без ВЗК и неалкогольным стетогепатозом. Было продемонстрировано, что возраст больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом ниже ($51,19$ года $\pm 11,82$ года и $54,88$ года $\pm 12,50$ года, $p = 0,03$), у этих больных выше уровень трансаминаз ($31,7$ ЕД/л $\pm 13,91$ ЕД/л и $38,99$ ЕД/л $\pm 25,86$ ЕД/л, $p = 0,01$ для АСТ и $42,28$ ЕД/л $\pm 28,81$ ЕД/л и $53,83$ ЕД/л $\pm 45,01$ ЕД/л, $p = 0,03$ для

АЛТ). В то же время метаболический синдром и его компоненты в группе больных ВЗК с неалкогольным стеатогепатозом встречались реже [137].

Во многих исследованиях ожирение и ассоциированные с ним состояния, такие как стеатогепатоз, рассматриваются как проявления системного воспалительного процесса. Так, в ходе проспективного исследования, проведенного в 2016 году в Южной Корее Е. С. Goh и соавторами, была продемонстрирована взаимосвязь между наличием системного воспалительного процесса и отношением шансов развития стеатогепатоза в будущем. В исследование были включены более 2 000 человек, наблюдавшихся в госпитале Национального Университета Сеула с 2005 по 2010 год. В исследование не включались больные, у которых поражение печени могло быть связано со злоупотреблением алкоголем, а также инфицированные вирусом гепатита В и С. Был проанализирован риск развития неалкогольного стеатогепатоза к 2010 году в зависимости от уровня лейкоцитов в крови у больного в 2005 году. Мультивариантный регрессионный анализ с поправкой на возраст, индекс массы тела (ИМТ), наличие АГ показал взаимосвязь между наличием у больного высокого исходного уровня лейкоцитов в 2005 году и развитием стеатогепатоза в последующем (2010 году) (OR 1,85, 95 % CI 1,10–3,10 для женщин и OR 1,68, 95 % CI, 1,08–2,61 для мужчин, $p < 0,004$) [54].

Похожие результаты получены в исследовании, опубликованном в 2016 году в Китае S. Wang и соавторами, в котором изучалась взаимосвязь между уровнем лейкоцитов и риском развития стеатогепатоза у когорты больных, находившихся под наблюдением с 2005 по 2011 гг. [54]. В работе T. Bessissow продемонстрирован более высокий риск развития стеатогепатоза у больных с большей длительностью (HR = 1,12; 95 % CI, 1,03–1,23, $p = 0,01$) и более высокой активностью ВЗК (HR = 1,58; 95 % CI, 1,08–2,33, $p = 0,02$) [98].

В то же время по данным нескольких исследований высокая активность ВЗК не повышает риск формирования продвинутого фиброза. В качестве предикторов формирования продвинутого фиброза также выступают метаболические факторы, такие как ожирение, сахарный диабет, а также старший

возраст. Тем не менее, достоверных данных, касающихся особенностей фиброза печени у больных ВЗК на данный момент недостаточно, что связано с невысокой диагностической ценностью применяемых методик, таких как подсчет неинвазивных индексов фиброза. При анализе литературы удалось выявить лишь одно исследование, в котором для определения степени фиброза применялась фиброэластометрия [65, 139].

Однозначного понимания патогенетической взаимосвязи между активностью воспалительного процесса и риском развития стеатогепатоза на данный момент не существует. Одна из гипотез объясняет повышение воспалительных маркеров, таких как уровень лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов и С-реактивного белка влиянием оксидативного стресса, возникающего вследствие инсулинорезистентности, которая в свою очередь рассматривается как ключевое звено патогенеза развития стеатогепатоза. С данной точки зрения одновременное развитие системной воспалительной реакции и формирование неалкогольного стеатогепатоза являются следствием инсулинорезистентности. Имеется и альтернативная версия, согласно которой повышение уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкины 1 и 6) и фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) является первичным по отношению к развитию неалкогольного стеатогепатоза и инсулинорезистентности. Так или иначе, участие провоспалительных цитокинов в патогенезе неалкогольного стеатогепатоза является несомненным, что подтверждается целым рядом исследований [50, 53, 154].

Больные ВЗК зачастую вынуждены принимать лекарственные препараты, способные вызывать повреждение печени. В первую очередь, к таким препаратам относятся цитостатики из группы тиопуринов, а также метотрексат широко применяемые у больных с болезнью Крона для поддержания ремиссии основного заболевания [3, 52, 106, 115].

Лекарственному повреждению печени цитостатическими препаратами, применяемыми у больных ВЗК, посвящено несколько работ. Так в исследовании Jharab и соавт. была показана частота лекарственного поражения печени у

больных ВЗК, получавших тиопурины около 12 %. В исследовании средняя длительность применения тиопуринов у больных с развившимися побочными эффектами была достоверно выше ($F(1,67) = 40,62$, $p < 0,001$), чем у больных, у которых побочных эффектов не наблюдалось. Также была показана достоверно большая концентрация 6-метилмеркаптопурина в эритроцитах больных с лекарственным поражением печени, по сравнению с больными без такового (Mann–Whitney, $p < 0,001$), что, вероятно, обусловлено мутациями гена тиопуриновой метилтрансферазы. Сходные результаты получены в исследовании Dubinsky [126, 153].

Другое исследование, проведенное M. R. Fournier и соавт., продемонстрировало частоту повышения печеночных ферментов у больных ВЗК, получавших метотрексат на протяжении в среднем 81 недели. Данная частота составила 24 %, при этом у 49 % больных с повышенными функциональными пробами печени уровень трансаминаз в дальнейшем нормализовался самостоятельно без отмены метотрексата [68].

В большинстве исследований под повреждением печени понимается более чем двукратное повышение уровня трансаминаз. Ассоциация же между проводимой терапией и морфологическими изменениями печени изучена недостаточно. Существуют 2 исследования, демонстрирующие повышенный риск лекарственного повреждения печени иммуносупрессантами, в частности, метотрексатом среди больных ВЗК и стеатогепатозом. Однако вопрос о влиянии терапии иммуносупрессантами на риск развития неалкогольного стеатогепатоза у таких больных остается открытым.

Существенный интерес представляет исследование D. Laharie и соавт., в ходе которого оценивались факторы, ассоциированные с повышением плотности печени, оцениваемой с помощью эластометрии. Была показана тенденция к уменьшению плотности печени у больных женского пола, а также у больных, получавших азатиоприн. В то же время плотность печени положительно коррелировала с окружностью талии, уровнем печеночных ферментов, уровнем гемоглобина и уровнем 6-метилмеркаптопурина и отрицательно с уровнем

тромбоцитов [52, 112].

Реже лекарственное повреждение печени наблюдается при приеме месалазина, а также антицитокиновых препаратов [92].

Важным фактором в формировании стеатогепатоза у больных ВЗК является применение глюкокортикостероидов. В 2013 году опубликовано исследование, посвященное изучению факторов риска формирования неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК. В данном исследовании все больные ВЗК были разделены на 2 – с наличием или отсутствием признаков неалкогольного стеатогепатоза по данным визуализирующих методов исследования. Было показано, что среди больных со стеатогепатозом и ВЗК по сравнению с больными со стеатогепатозом без ВЗК более высокая частота ожирения (соответственно, 51,3 % против 27,7 %, $p < 0,001$), артериальной гипертензии (27,6 % против 9,2 %, $p < 0,001$) и МС (29,0 % против 9,9 %; $p = 0,003$). Однако особый интерес представляют результаты, касающиеся ассоциации приема лекарственных препаратов для лечения основного заболевания, с наличием стеатогепатоза. Среди больных, страдающих ВЗК и получающих глюкокортикостероиды, частота стеатогепатоза была выше, по сравнению с группой больных, не получающих кортикостероиды (25,0 % против 9,2 %; $p = 0,002$).

Также было выявлено, что 40-дневный курс интенсивной терапии глюкокортикостероидами при тяжелом течении ВЗК приводил к вновь выявленным случаям возникновения неалкогольного стеатогепатоза [134].

Остается открытым вопрос о влиянии широко применяемых у больных ВЗК антицитокиновых препаратов [16] на формирование неалкогольного стеатогепатоза. R. Barbuio с соавторами в эксперименте на крысах продемонстрировали значительное снижение депонирования липидов в печени, а также улучшение прохождения сигнала через инсулиновые рецепторы при лечении анти-ФНО- α препаратами ($p < 0,05$) [102].

В другом исследовании также была продемонстрирована важная роль цитокинов в патогенезе стеатогепатоза. В нем принимали участие три группы больных: 28 человек – с неалкогольным стеатогепатозом, 14 – с циррозом печени

и 15 здоровых лиц. Диагнозы цирроза печени и неалкогольного стеатогепатоза были подтверждены гистологически. Было показано, что у больных со стеатогепатозом отмечаются достоверно более высокие уровни ФНО- α ($p < 0,05$), сывороточной гиалуроновой кислоты ($p < 0,001$) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) ($p < 0,001$) [71, 109].

Несколько исследований также продемонстрировали протективную роль анти-ФНО препаратов в отношении развития стеатогепатоза у больных ВЗК. В вышеупомянутой работе A. Sartini показано снижение риска повышения трансаминаз у больных, получающих анти-ФНО терапию (OR 0,15, 95 % CI 0–0,8, $p = 0,02$). В исследовании Sourianarayanaane среди больных без стеатогепатоза частота применения анти-ФНО- α была выше по сравнению с группой со стеатогепатозом (29,7 % против 17,1 %; $p = 0,048$) [134, 137].

Однако до сих пор остается неясным связано ли это с меньшей потребностью больных со стеатогепатозом в данной терапии или с возможным протективным свойством анти-ФНО- α терапии в отношении развития стеатогепатоза.

Малоизученным остается вопрос роли кишечной микрофлоры в патогенезе стеатогепатоза у больных ВЗК. Исследования на данную тему практически отсутствуют, тем не менее, весьма вероятно, что качественные и количественные изменения микробиоты при ВЗК вносят свой вклад в развитие стеатогепатоза. Имеются сведения об ассоциации изменений качественного состава кишечной микрофлоры у больных с алкогольной болезнью печени [31]. Также ряд исследований демонстрируют, что кишечная микрофлора оказывает влияние на чувствительность тканей к инсулину, а также модифицирует системный воспалительный ответ. К сожалению, объективно оценить значимость данного влияния достаточно сложно из-за большого разнообразия состава микробиоты у разных индивидуумов, а также технических сложностей при выделении культур микроорганизмов. Многие исследования, посвященные данному вопросу, построены по принципу влияния про- и пребиотиков на различные показатели углеводного обмена, печеночные показатели, а также уровни про- и

противовоспалительных цитокинов [60].

В одной из работ изучалось влияние пребиотика олигофруктозы на течение стеатогепатоза в сравнении с плацебо. В результате было показано статистически значимое снижение уровня трансаминаз и инсулина крови у больных, получавших пребиотик [80]. Другое исследование с похожим дизайном также показало достоверно большее снижение уровня глюкозы натощак, триглицеридов и провоспалительных цитокинов в группе больных, получавших пробиотик по сравнению с плацебо [143]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что влияние на развитие неалкогольного стеатогепатоза может оказывать поток бактериальных эндотоксинов через воротную вену. Данный фактор в значительной степени ассоциирован с синдромом избыточного бактериального роста, а также с повышенной кишечной проницаемостью [91, 118].

В исследовании А. J. Wigg и соавт. продемонстрирована большая частота СИБР у больных с неалкогольным стеатогепатозом (50 % против 22 %). Согласно данным другого исследования наличие СИБР ассоциировано с выраженностью стеатогепатоза, но не с его частотой [101, 151].

В то же время у больных ВЗК часто встречаются различные количественные и качественные отклонения в составе кишечной микрофлоры. В частности, в ряде исследований продемонстрирована большая частота СИБР у больных ВЗК [108, 141].

С учетом вышеизложенной информации, весьма вероятно, что у больных ВЗК изменения в составе микрофлоры являются фактором риска в формировании стеатогепатоза, однако достоверные данные по этому вопросу на сегодняшний день отсутствуют.

Еще одним интересным феноменом является так называемый ползучий жир. Суть данного явления заключается в распространении брыжеечного жира под серозную оболочку кишки у больных с болезнью Крона. Данное явление было описано в фундаментальном труде еще самим Б. Б. Кроном и известно очень давно, однако клиническое и патогенетическое значение ползучего жира стало изучаться лишь в последнее время [74].

Под данным термином подразумевается распространение брыжеечного или мезентериального жира под серозную оболочку кишки. Ряд авторов определяют «ползучий жир» как покрытие жировой тканью более 50 % кишечной поверхности. Отмечается, что подобная жировая ткань наиболее выражена в воспаленных сегментах кишечника [85, 138].

Патологоанатомические исследования показывают, что формирование «ползучего жира» в первую очередь связано с гиперплазией, а не гипертрофией жировой ткани, при этом данная жировая ткань инфильтрирована воспалительными клетками. Не исключено, что формирование «ползучего жира» имеет большое значение в патогенезе болезни Крона. Так показана взаимосвязь между активностью основного заболевания, уровнем воспалительных цитокинов и выраженностью висцерального жира. С одной стороны, в ряде исследований продемонстрировано, что пролиферация жировой ткани является следствием действия воспалительных цитокинов и таким образом феномен «ползучего жира» отражает активность БК. В то же время жировая ткань сама способна вырабатывать большое количество биологически активных веществ, в том числе интерлейкин-6. Также была продемонстрирована возможность трансформации преадипоцитов в макрофаги [128]. Ползучий жир содержит большое количество иммунокомпетентных клеток, в первую очередь это справедливо по отношению к ползучему жиру тонкой кишки [146].

Ползучий жир обладает способностью к синтезу большого количества биологически активных веществ: адипонектина, апелина, лептина и хемерина. Данные вещества, вероятно, имеют важное значение в патогенезе ВЗК, поскольку влияют на кишечную проницаемость, действуют на активацию нейтрофилов и макрофагов, оказывают влияние на миграцию иммунокомпетентных клеток [2, 51].

Клинические исследования демонстрируют, что наличие ползучего жира является фактором риска неблагоприятного течения болезни Крона. В частности ползучий жир рассматривается как предиктор необходимости оперативного вмешательства [42, 84].

В связи с этим не исключено, что висцеральный и в том числе «ползучий» жир играет более активную роль в патогенезе ВЗК и в особенности БК, однако истинная роль данного феномена до сих пор остается неизвестной [93].

Продолжают рассматриваться вопросы влияния повышенной кишечной проницаемости на патогенез неалкогольного стеатогепатоза. По результатам исследований L. Miele и соавт. и A. J. Wigg и соавт. неалкогольный стеатогепатоз ассоциирован с данным состоянием, что имеет большое значение в рамках обсуждаемой проблемы, поскольку повышение кишечной проницаемости является одним из важных звеньев патогенеза ВЗК [101, 151].

Таким образом, несмотря на возросшее количество публикаций, посвященных особенностям неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК, на данный момент в данной теме все еще остается большое количество нерешенных вопросов.

Во-первых, большинство упомянутых исследований рассматривают больных ВЗК как единую группу больных. В то же время не исключено, что факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом, его клинические особенности для больных ЯК и БК различны. Поиск таких особенностей является одной из задач текущего исследования.

Во-вторых, большинство исследований значительно разнятся по методам диагностики неалкогольного стеатогепатоза, что приводит к разной оценке распространенности данной патологии среди больных ВЗК. Вероятно, по этой же причине результаты многих работ по данной теме противоречат друг другу.

Остаются нерешенными вопросы об ассоциации неалкогольного стеатогепатоза с терапией, применяемой у больных воспалительными заболеваниями кишечника, а также с рядом клинических особенностей течения основного заболевания. В связи с этим более детальное изучение данных вопросов представляет большой интерес.

У больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом не проводились исследования уровня аммиака крови, повышение которого является одним из важных показателей функциональной недостаточности печени.

Также на данный момент практически отсутствуют сведения, касающиеся влияния цитомегловирусной и Эпштейн-Барр – вирусной инфекции на частоту и особенности течение неалкогольного стеатогепатоза.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

По дизайну исследование являлось поперечным одномоментным [11]. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. В исследовании принимали участие больные, включенные в базу данных – «Регистр воспалительных заболеваний кишечника» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» («Регистр хронических воспалительных заболеваний кишечника», свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017620133, дата регистрации 03.02.2017).

Всего в исследование было включено 123 больных с язвенным колитом и болезнью Крона. В зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза подразделялись на соответствующие группы.

Все больные перед включением в исследование подписывали форму добровольного информированного согласия, утвержденную локальным этическим комитетом НГМУ.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше;
- установленный диагноз болезни Крона или язвенного колита, подтвержденный эндоскопическим и гистологическим исследованием;
- наличие подписанного информированного согласия;
- выполненное не ранее, чем за 1 год до включения в исследование, ультразвуковое исследование или КТ или МРТ органов брюшной полости.

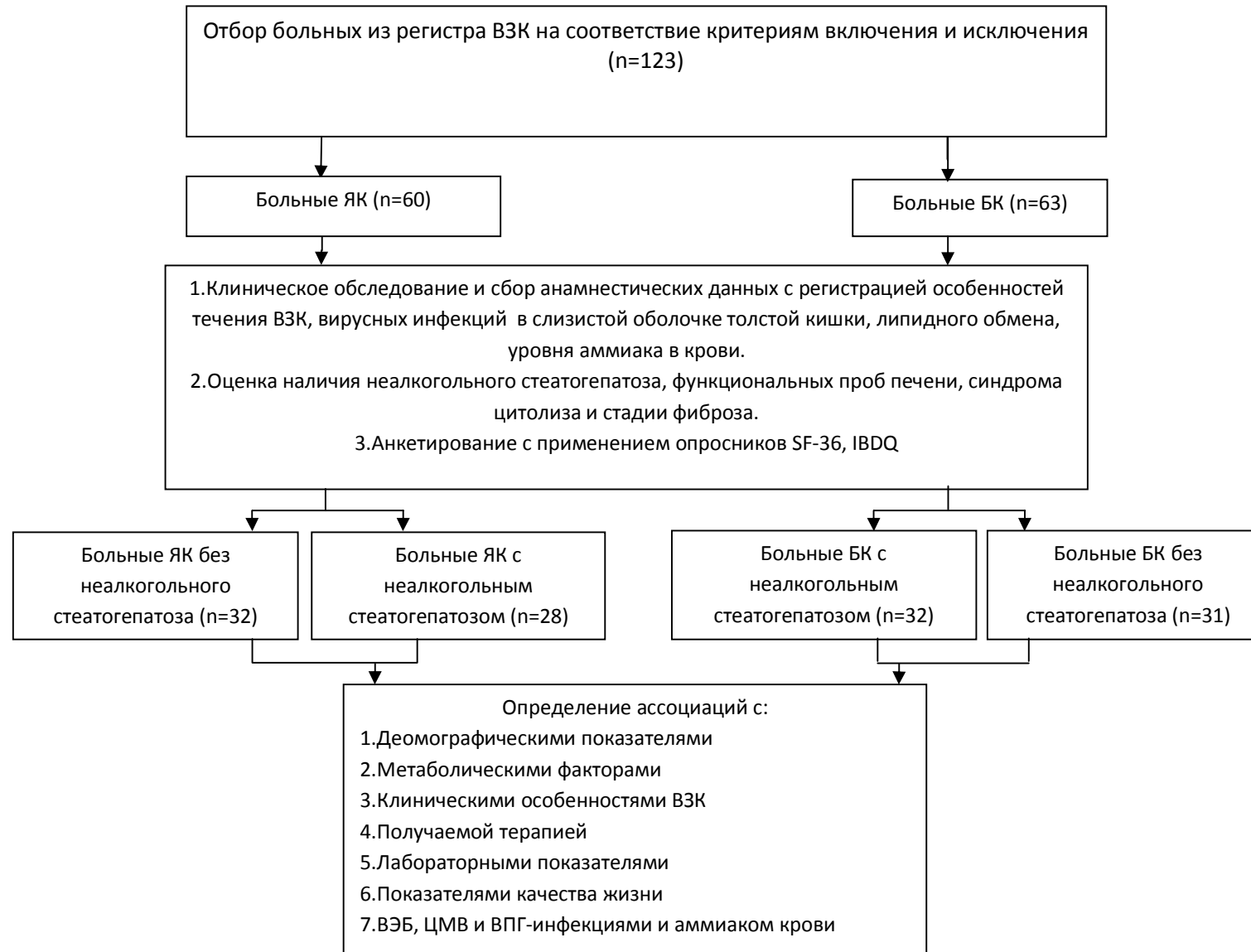


Рисунок 1 – Дизайн исследования. Поперечное одномоментное исследование

Критерии исключения:

- возраст менее 18 лет;
- отказ от участия в исследовании;
- злоупотребление алкоголем на основании клинически данных и опросника AUDIT;
- наличие серологических маркеров вирусных гепатитов В и С;
- наличие аутоиммунного гепатита, нарушений обмена меди, острого лекарственного гепатита или холестатического заболевания печени.

2.2 Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования

Все больные подвергались клиническому обследованию, включавшему сбор жалоб и анамнестических данных, объективное исследование систем органов. У всех больных проводились антропометрические измерения с определением роста, массы тела и окружности талии. На основании полученных данных рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по следующей формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / (\text{рост (м)})^2$. Результаты расчета ИМТ интерпретировались соответственно следующим критериям, предложенным Всемирной организацией здравоохранения (таблица 1) [159].

При значении окружности талии > 88 у женщин и > 102 см у мужчин диагностировалась абдоминальная форма ожирения.

Оценивалась дата дебюта основного заболевания, общее количество госпитализаций по поводу основного заболевания, проводимое по поводу ВЗК оперативное лечение. У больных ЯК протяженность заболевания оценивалась как проктит левостороннее или тотальное поражение, а течение заболевания определялось как острое, рецидивирующее или непрерывное в соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита от 2017 г. [19].

Таблица 1 – Категории массы тела по классификации Всемирной организации здравоохранения

Категория	Значения ИМТ
Гипотрофия	$< 18,5 \text{ кг/м}^2$
Норма	$18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$
Избыточная масса тела	$25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$
Ожирение 1 степени	$30\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$
Ожирение 2 степени	$35\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$
Ожирение 3 степени	40 кг/м^2

У больных болезнью Крона оценивалась локализация заболевания в зависимости от поражения толстой или тонкой кишки, также отдельно учитывались поражение терминального отдела подвздошной кишки и внекишечная локализация поражения. Также у больных болезнью Крона оценивалось течение заболевания как острое, рецидивирующее или непрерывное в соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона 2017 г. [18].

У всех больных в группе ВЗК оценивалось наличие иммунологически ассоциированных внекишечных проявлений основного заболевания в соответствии с рекомендациями консенсуса ЕССО по диагностике и лечению внекишечных проявлений ВЗК от 2016 г. [147]. Также у всех больных групп ВЗК производился сбор сведений о получаемой на протяжении всего времени с момента дебюта ВЗК консервативного лечения с указанием дозировки и длительности приема препарата. При этом назначение глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, аминосалицилатов и биологических препаратов учитывалось лишь в том случае, если данные препараты принимались больным более 1 месяца.

Для исключения лиц, злоупотребляющих алкоголем, участники исследования заполняли опросник AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification

Test). В исследование не включались лица, набравшие более 7 баллов по данному опроснику [55].

В ходе исследования использовались данные выполненных ранее инструментальных или лабораторных методов диагностики. Оценивались следующие показатели общего анализа крови: уровень гемоглобина, уровень тромбоцитов, уровень лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Также оценивался уровень С-реактивного белка (СРБ). Кроме того фиксировались наибольшие значения СРБ, СОЭ и уровня лейкоцитов и наименьшие значения гемоглобина, встречавшиеся в анамнезе.

Наличие стеатогепатоза устанавливалось на основании данных ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации при наличии следующих ультразвуковых диагностических критериев: диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, более высокая эхогенность печени в сравнении с корковым веществом почек [17].

У всех больных оценивался уровень трансаминаз, а также гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), билирубина, щелочной фосфатазы, креатинина и мочевины.

У всех больных определялись серологические маркеры вирусных гепатитов В и С, а также уровень церулоплазмينا. Больные с положительными серологическими маркерами вирусного гепатита, а также с повышенными значениями церулоплазмينا не включались в исследование. Также в исследование не включались больные с установленным диагнозом первичного склерозирующего холангита и первичного билиарного холангита.

При повышении уровня маркеров цитолиза у больных производилось определение антител к ядерным антигенам (ANA), к микросомам печени и почек (LKM), растворимому антигену печени (SLA), к гладкой мышечной ткани (SMA),

антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), а также уровень иммуноглобулина класса G для исключения аутоиммунного гепатита.

У 20 больных определялся уровень аммиака капиллярной крови при помощи полуавтоматического анализатора PocketChem BA, Arkray, Япония, работающего по методу одноволновой фотометрии (635 нм). Также использовался набор реагентов Ammonia Test Kit II с капиллярными трубками для забора крови. Забор капиллярной крови производился утром натощак, после чего капля капиллярной крови (20 мкл) наносилась на тест-полоску. По истечении 180 сек с тест-полоски удалялся слой-прокладка. После этого тест-полоска устанавливалась в лоток для фотометрии. Результат исследования появлялся на экране анализатора и фиксировался в первичной документации.

Выполнялась оценка выраженности фиброза печени, оценивалась с применением фиброэластометрии и неинвазивных индексов фиброза APRI и fib4.

По данным фиброэластометрии диагностировалось наличие и степень фиброза печени в соответствии с классификацией METAVIR. Для сопоставления данных фиброэластометрии со степенями фиброза использовались референтные значения L. Castera (таблица 2) [66].

Производился подсчет неинвазивных индексов фиброза по формулам APRI и fib4 [86, 48]. Индекс APRI рассчитывается по следующей формуле: $APRI = (AST / (\text{верхняя граница нормы } AST)) \times 100 / \text{тромбоциты } (10^9/\text{л})$. При значении индекса более 1,5 имеется высокая вероятность (88 %) наличия у больного выраженного фиброза. Индекс fib4 рассчитывался по следующей формуле $FIB-4 = \text{Возраст (лет)} \times AST / (\text{тромбоциты } (10^9/\text{л}) \times \sqrt{ALT})$. Значение индекса fib-4 более 3,25 свидетельствует о высокой вероятности наличия у больного выраженного фиброза печени.

Таблица 2 – Соответствие показателей эластичности печени стадиям фиброза по METAVIR

Стадия фиброза печени по METAVIR	Интервал значений (кПа)
F0	1,5–5,8
F1	5,9–7,2
F2	7,3–9,5
F3	9,6–12,5
F4	> 12,5

Оценивались признаки метаболического синдрома, включающего следующие критерии: центральный (абдоминальный) тип ожирения, уровень АД >140 и 90 мм рт. ст. или лечение АГ препаратами, повышение уровня триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) более 3,0 ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,0 ммоль/л для мужчин и 1,2 ммоль/л для женщин, нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л, нарушенная гликемия натощак (НГН) – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л. Комбинированное нарушение НГН/НТГ – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л [37].

У всех больных оценивались наличие подтвержденных данными исследования уровня глюкозы венозной плазмы или капиллярной крови нарушений углеводного обмена, таких как сахарный диабет 1 и 2 типов, нарушение толерантности к глюкозе и повышенная гликемия натощак. Результаты этих исследований интерпретировались в соответствии с диагностическими критериями сахарного диабета и других нарушений гликемии

ВОЗ (таблица 3) [160].

Таблица 3 – Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии ВОЗ

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Норма		
Натощак	< 5,6	< 6,1
Через 2 часа после ПГТТ*	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет		
Натощак	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
Через 2 часа после ПГТТ*	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Случайное определение	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак	< 6,1	< 7,0
Через 2 часа после ПГТТ*	$\geq 7,8$ и < 11,1	$\geq 7,8$ и < 11,1
Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак	$\geq 5,6$ и < 6,1	$\geq 6,1$ и < 7,0
Через 2 часа после ПГТТ*	< 7,8	< 7,8
Примечание. *ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест		

Также учитывался уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Критерием наличия сахарного диабета являлся уровень HbA1c $\geq 6,5$ % [1].

Артериальная гипертензия устанавливалась при уровне артериального давления 140/90 мм рт. ст. и более, а также с учетом анамнестических данных. Диагностика стадии, степени артериальной гипертензии, а также уровня дополнительного риска проводилась в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов от 2010 г. [12].

Производилась качественная оценка наличия следующих вирусов в биоптатах кишечника: вируса простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1,2),

цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна-Барр (ЭБВ). Определение ДНК вирусов простого герпеса, а также цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна-Барр (ЭБВ) проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биоптатах толстой кишки полученных при колоноскопии [59, 124].

2.3 Исследование качества жизни

Для определения показателей качества жизни использовались русифицированные опросники SF-36 (Short-Form 36) и IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).

Анкета SF-36 включает в себя 36 вопросов, объединенных в 8 шкал: физическое функционирование (Physical Functioning – PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP), телесная боль (Bodily pain – BP), общее состояние здоровья (General Health – GH), жизненная активность (Vitality – VT), социальное функционирование (Social Functioning – SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE) и психическое здоровье (Mental Health – MH). Первые четыре шкалы сгруппированы в показатель физического компонента здоровья (Physical health – PH), остальные в показатель психологического компонента здоровья (Mental Health – MH). Показатели каждой из шкал приобретают значение от 0 до 100. При этом, чем выше значение показателя, тем лучше оценка по соответствующей шкале [158].

Анкета IBDQ является специализированным опросником для больных ВЗК. Вопросы в ней сгруппированы в 4 раздела: кишечные, системные, эмоциональные и социальные проявления. За ответ на каждый из вопросов присваивается от 1 до 7 баллов, при этом наибольшее количество баллов определяет наилучшие показатели качества жизни. Наивысший результат для кишечных проявлений составляет 70 баллов, для системных проявлений – 35 баллов, для социальных проявлений – также 35 баллов, для эмоциональных проявлений – 84 балла. Максимальное суммарное количество баллов составляет 224, минимальное – 32 [45, 47].

Для выявления у обследуемых тревоги и депрессии использовался опросник HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Данный опросник включает 7 вопросов по шкале тревоги, 7 вопросов по шкале депрессии. За каждый из вопросов присваивается от 0 до 3 баллов. Суммарный балл от 0 до 7 по соответствующей шкале расценивается как норма, от 8 до 10 как пограничное значение, более 11 баллов как клинически выраженная тревога или депрессия [165].

2.4 Статистический анализ результатов исследования

Статистическая обработка данных производилась при помощи программы Statistica 12.0, Rstudio (version 0.99.879 – © 2009–2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com). Распределение значений количественных показателей оценивалось на нормальность. Количественные показатели, распределение которых было нормальным, представлены в виде $X \pm m$, где X – среднее значение, а m – стандартное отклонение среднего. При ненормальном характере распределения количественные показатели представлены в виде $M [Q1-Q3]$, где M – медиана, а $Q1-Q3$ – межквартильный размах. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и/или относительная величина в процентах (%). Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Для сравнения количественных показателей в разных группах больных применялся t -критерий Стьюдента при нормальном характере распределения (сравнивались средние значения показателей) и критерий Манна – Уитни при ненормальном характере распределения (сравнивались медианы показателей). Для оценки взаимосвязи двух количественных показателей применялся корреляционный анализ Спирмена. Ассоциация двух качественных показателей оценивалась при помощи четырехпольных таблиц сопряженности с подсчетом отношения шансов (OR) и доверительных интервалов (95 % CI), а также критерия Пирсона. Доверительные интервалы (CI), приводимые в работе,

строились для доверительной вероятности $p = 95 \%$.

Влияние нескольких факторов на изучаемый признак оценивалось с помощью множественной логистической регрессии. Для факторов, включаемых в логистическую регрессионную модель, производилась оценка корреляционных коэффициентов для исключения мультиколлинеарности.

2.5 Общая характеристика больных воспалительными заболеваниями кишечника, включенных в исследование

В исследование было включено 123 больных, из них 60 страдали ЯК и 63 – БК. Средний возраст больных был равен $(40,6 \pm 14,8)$ года. Женщины составляли 55 %, мужчины 45 %. Возраст больных БК не подчинялся закону нормального распределения и имел два пика: 30–35 лет и 50–55 лет (рисунок 2). В то же время такое распределение не связано с наличием разных пиков заболеваемости БК, поскольку при анализе возраста больных, в котором произошел дебют БК, второй пик заболеваемости не был выражен (рисунок 3). Основной пик заболеваемости приходился на возраст 25–30 лет. При этом не отмечалось каких-либо существенных отличий в возрасте дебюта заболевания между мужчинами и женщинами. Подобный характер распределения возрастов был характерен и для больных ЯК: здесь отмечались пики 25–30 лет и 55–65 лет (рисунок 4). В то же время возраст дебюта ЯК имел лишь один ярко выраженный пик, который приходился на 20–25 лет. Как и при БК отмечался второй небольшой пик заболеваемости, приходящийся на возраст 55–60 лет (рисунок 5). Одним из наиболее важных критериев, отражающих течение БК, является фенотип заболевания. Выделяют 3 возможных фенотипа: просветный (нестенозирующий-непенетрирующий), стенозирующий, сопровождающийся формированием стриктур на протяжении различных отделов ЖКТ, и пенетрирующий, при котором возникают перфорации кишечной стенки.

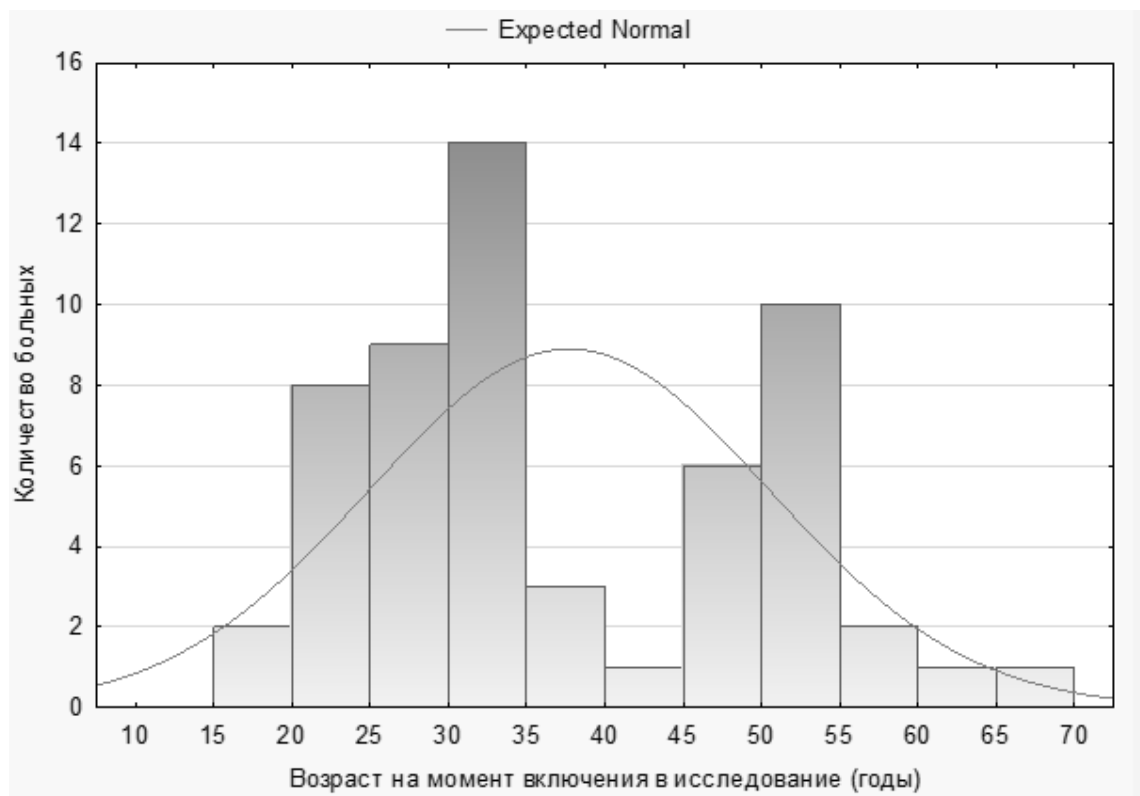


Рисунок 2 – Распределение возраста больных болезнью Крона на момент включения в исследование

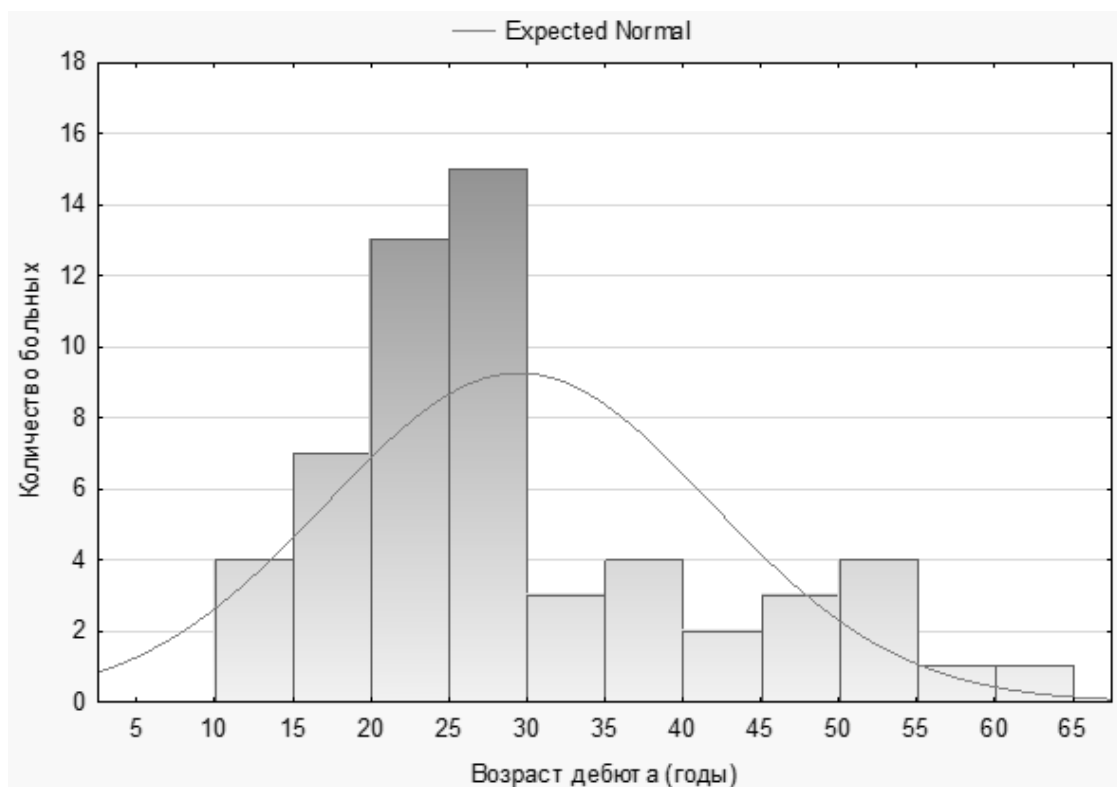


Рисунок 3 – Распределение возраста дебюта болезни Крона

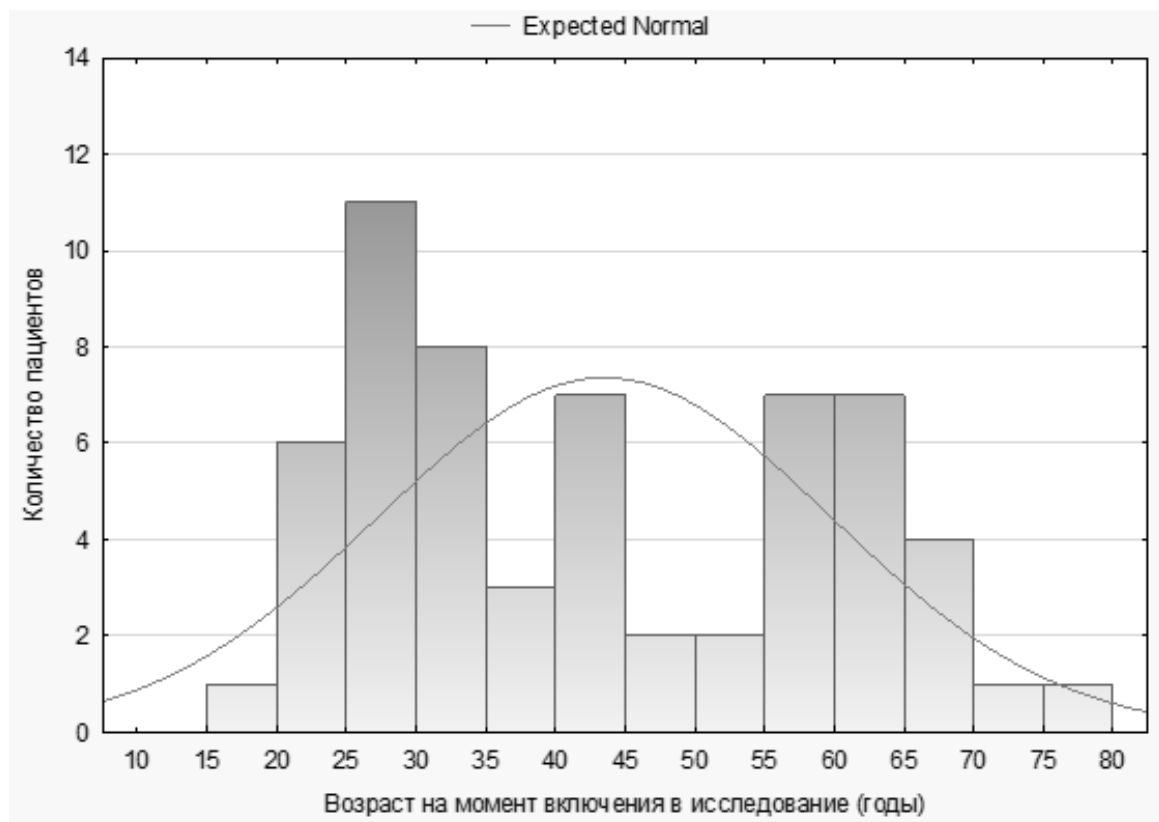


Рисунок 4 – Распределение возраста больных с язвенным колитом на момент включения в исследование

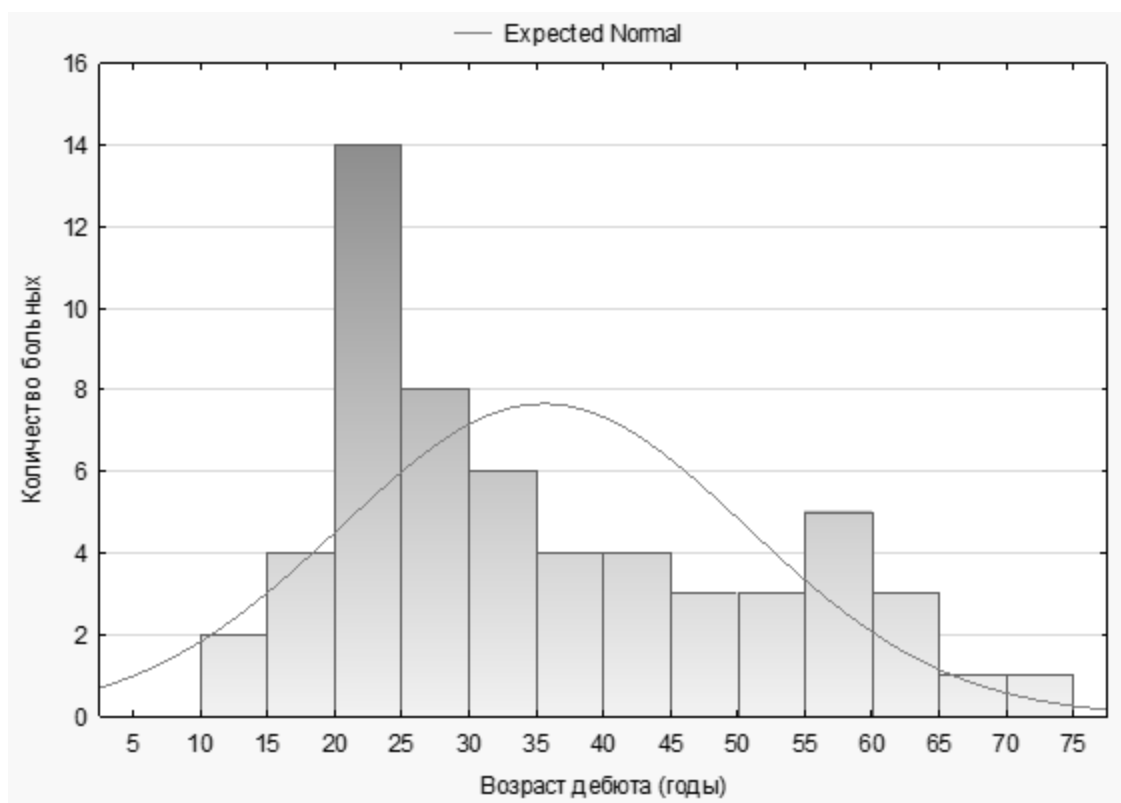


Рисунок 5 – Распределение возраста дебюта язвенного колита

Среди больных БК, включенных в исследование, присутствовали лица с различными фенотипами заболевания (таблица 4). Из таблицы видно, что более половины больных имело просветный фенотип (32 человека), в то время как на долю стенозирующего и пенетрирующего фенотипов приходилась примерно четверть больных (16 и 13 человек соответственно).

Таблица 4 – Частота фенотипов болезни Крона у больных, включенных в исследование

Фенотип БК	Доля больных
Стенозирующий	25 %
Пенетрирующий	23 %
Просветный	52 %

У больных БК и ЯК – оценивался характер течения заболевания. В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ЯК и БК выделялись следующие варианты характера течения заболевания: острый, при котором с момента дебюта заболевания прошло не более 6 месяцев, рецидивирующее течение, характеризующееся периодами ремиссии более 6 месяцев на фоне адекватной терапии, а также непрерывное течение, в том случае, если на фоне адекватного лечения периоды ремиссии длились менее 6 месяцев [18, 19].

Из приведенных в таблице 5 данных видно преобладание рецидивирующего и непрерывного течения заболевания. При этом более половины больных ЯК имели рецидивирующий, а БК – непрерывный характер течения заболевания.

Таблица 5 – Частота вариантов течения язвенного колита (1) и болезни Крона (2) у больных, включенных в исследование

Характер течения заболевания	1	2
Острый	10 %	6 %
Рецидивирующий	55 %	40 %
Непрерывный	35 %	54 %

У больных ЯК в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ЯК оценивалась протяженность поражения толстой кишки: проктит с вовлечением только прямой кишки, левостороннее поражение, характеризующееся вовлечением в воспалительный процесс отделов кишки, расположенных дистально от селезеночного изгиба и тотальный колит, при котором поражение распространяется далее селезеночного изгиба, включая колит с ретроградным вовлечением терминального отдела ободочной кишки [19, 155].

Среди больных ЯК, включенных в исследование, преобладали больные с левосторонним поражением толстой кишки (40 человек). Проктит отмечался у 12 человек, тотальное поражение – у 10 человек (таблица 6).

Таблица 6 – Частота различной протяженности поражения толстой кишки у больных с язвенным колитом, включенных в исследование

Протяженность поражения	Доля больных
Проктит	19 %
Левостороннее поражение	64 %
Тотальное поражение	16 %

При БК выделялось три варианта локализации поражения: изолированное поражение толстой кишки, изолированное поражение тонкой кишки и сочетанное поражение толстой и тонкой кишки. Изолированное поражение тонкой кишки у больных БК встречалось редко, в то же время преобладало изолированное поражение толстой кишки и сочетанное поражение толстой и тонкой кишки (таблица 7). Такое соотношение в целом соответствует мировым данным [114].

Внекишечная локализация поражения встречалась у 1 больного – мужчины 60 лет с БК с поражением толстой, тонкой кишки и пищевода.

Таблица 7 – Частота различной локализации поражения у больных с болезнью Крона, включенных в исследование

Локализация поражения	Доля больных
Толстая кишка	39 %
Тонкая кишка	10 %
Толстая и тонкая кишка	51 %

Пятнадцать больных БК (23 %) в анамнезе подвергались оперативному лечению. Среди них три (20 %) перенесли резекцию толстой и тонкой кишки, три (20 %) – резекцию толстой кишки, четыре (27 %) – резекцию терминального отдела подвздошной кишки, три (20 %) – резекцию других участков тонкой кишки, у двух (13 %) больных проводилось оперативное лечение по поводу прямокишечного свища.

У 8 (53 %) больных оперативное вмешательство проводилось в связи с развитием перфорации кишечника, у 4 (28 %) по поводу кишечной непроходимости, у 1 (7 %) больной причиной оперативного лечения послужило формирование кишечного инфильтрата. Среди больных ЯК отсутствовали больные, перенесшие оперативное лечение.

У больных ВЗК встречались разные факторы, которые, согласно литературным данным, ассоциируются с формированием неалкогольного стеатогепатоза, такие как избыточная масса тела или ожирение, дислипидемия, нарушения углеводного обмена, применение лекарственных препаратов (в первую очередь, глюкокортикостероидов) [98, 130, 134, 137]. У значительной части больных с неалкогольным стеатогепатозом встречалось несколько факторов, ассоциированных с этим состоянием (рисунок 6). Среди больных неалкогольным стеатогепатозом 1 из перечисленных факторов наблюдался у 30 % больных, 2 фактора – у 23,3 %, 3 и более факторов – у 10 %.

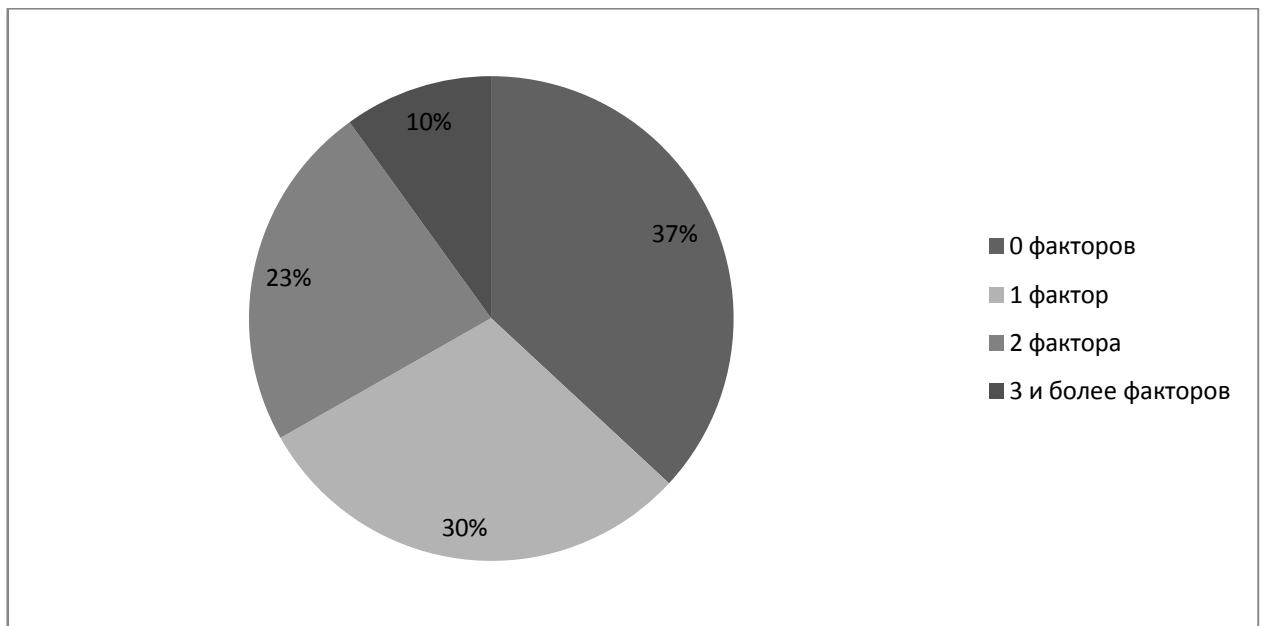


Рисунок 6 – Частота наличия сочетанных факторов риска неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом

ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Частота неалкогольного стеатогепатоза у больных язвенным колитом и болезнью Крона. Демографические особенности больных язвенным колитом и болезнью Крона в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза

Оценивалась частота неалкогольного стеатогепатоза у больных ЯК и БК. Так из 60 больных ЯК неалкогольный стеатогепатоз был диагностирован у 28 человек. Среди 63 больных БК неалкогольный стеатогепатоз был диагностирован у 32 человек. У больных ЯК частота неалкогольного стеатогепатоза составила 47 %, а у больных БК – 51 % (рисунок 7). Статистически значимых различий в частоте неалкогольного стеатогепатоза между больными с ЯК и БК не было ($\chi^2 = 0,019$; $p = 0,892$).

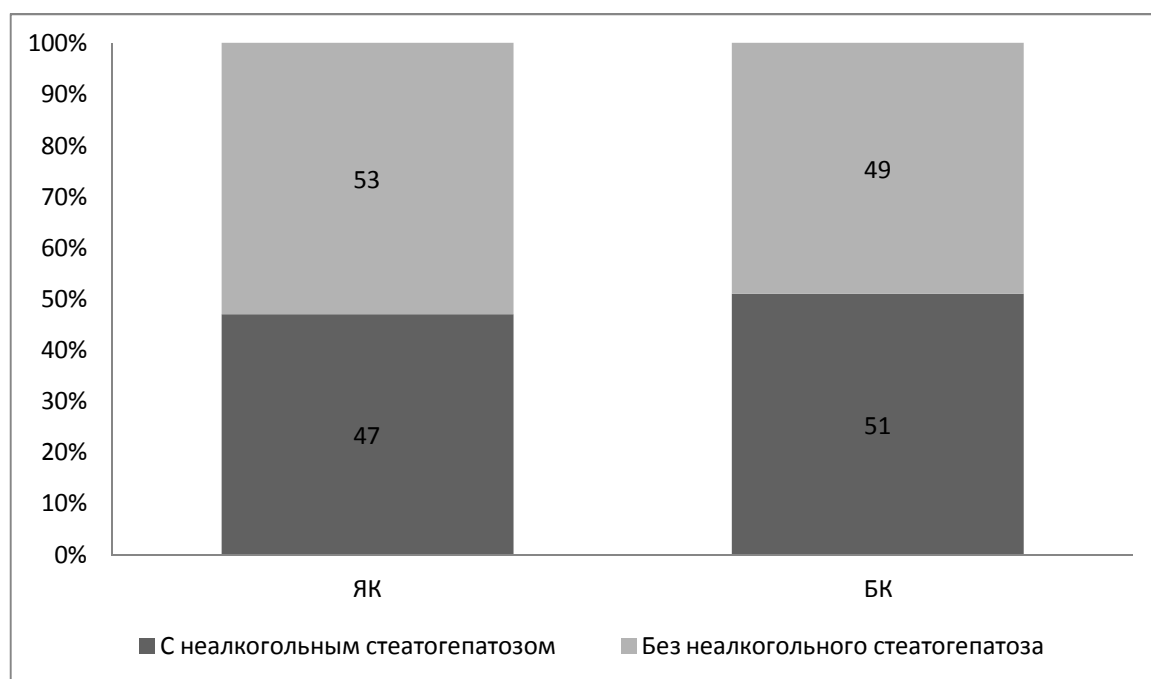


Рисунок 7 – Частота неалкогольного стеатогепатоза у больных язвенным колитом и болезнью Крона

Оценивались возрастные и гендерные различия больных ЯК и БК в зависимости от наличия неалкогольного стеатогепатоза. Также оценивался риск наличия неалкогольного стеатогепатоза в зависимости от возраста и пола больных. Из приведенных в таблицах 8 и 9 данных видно, что у больных ЯК и БК и стеатогепатозом возраст был выше по сравнению с больными без стеатогепатоза (медиана возраста 60 [41–65] лет против 32 [26–43] лет, $p = 0,000004$ для ЯК и 52 [32–55] лет против 31,5 [26–43] года, $p = 0,000004$ для БК). Среди больных ЯК и неалкогольным стеатогепатозом мужчин было больше по сравнению с больными без неалкогольного стеатогепатоза (63 % и 45 %). У больных БК соотношение было противоположным – доля мужчин в этих группах больных составляла соответственно 27 % и 44 %, однако эти различия не были статистически значимыми.

У больных ЯК старше 40 лет риск наличия стеатогепатоза был статистически значимо выше (HR составило 1,46; 95 % ДИ 1,01–2,10). При этом по результатам множественной логистической регрессии возраст старше 40 лет был независимым фактором риска наличия неалкогольного стеатогепатоза у больных ЯК (OR = 6,0; 95 % CI 1,9–21,1) и БК (OR = 10,3; 95 % CI 1,9–54,7). Такая же зависимость наблюдалась и у больных БК (для возраста старше 40 лет OR составило 2,75; 95 % CI 1,41–5,3). В целом у больных ВЗК неалкогольный стеатогепатоз был ассоциирован с возрастом старше 40 лет ($\chi^2 = 26,5$, $p < 0,0001$, OR = 7,0; 95 % CI 3,1–15,5) в большей степени у больных ЯК и в меньшей степени у больных БК.

Таблица 8 – Возраст и пол больных ЯК в зависимости от наличия (1) или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза (2)

Демографический показатель	1	2	p
Доля мужчин	63 %	45 %	0,26
Медиана возраста (годы)	60 [41–65]	32 [26–43]	0,000004

Таблица 9 – Возраст и пол больных БК в зависимости от наличия (1) или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза (2)

Демографический показатель	1	2	p
Доля мужчин	27 %	44 %	0,3
Медиана возраста (годы)	52 [32–55]	31,5 [25–36]	0,0002

3.2 Метаболические факторы у больных язвенным колитом и болезнью Крона

Среди больных БК и ЯК встречались лица с различными метаболическими факторами риска (таблица 10): дислипидемией, артериальной гипертензией, нарушениями углеводного обмена, избыточной массой тела и ожирением. Среди перечисленных факторов наиболее часто встречалось ожирение и избыточная масса тела (у 42 % больных ЯК и 28 % больных БК).

Таблица 10 – Частота метаболических факторов у больных язвенным колитом (1) и болезнью Крона (2)

Метаболические факторы	1	2	p
Избыточная масса тела и ожирение	42 %	28 %	0,3
Нарушения углеводного обмена	7 %	6 %	0,7
Артериальная гипертензия	29 %	25 %	0,9
Дислипидемия	29 %	28 %	0,8
Метаболический синдром	5 %	5 %	0,9
Без метаболических факторов	25 %	35 %	0,8

При анализе различных метаболических нарушений среди больных ЯК и БК обращали на себя внимание следующие особенности. Среди больных ВЗК преобладали лица с нормальными значениями ИМТ (таблица 11).

Таблица 11 – Частота различных категорий индекса массы тела среди больных язвенным колитом (1) и болезнью Крона (2)

Категории ИМТ	1	2	p
Дефицит массы тела	10 %	14 %	0,4
Нормальная масса тела	48 %	58 %	0,8
Избыточная масса тела	25 %	17 %	0,3
Ожирение	17 %	11 %	0,3

Индекс массы тела у больных ЯК и БК статистически значимо не отличался (24,2 кг/м² и 23,1 кг/м² соответственно, $p = 0,27$).

Отмечалась положительная корреляционная связь между возрастом больного и значениями ИМТ ($r = 0,4$, $p < 0,05$), а также уровнем триглицеридов ($r = 0,64$, $p < 0,05$).

Уровень общего холестерина у больных ЯК был статистически значимо выше по сравнению с больными с БК (5,04 мМоль/л $\pm$ 0,86 мМоль/л и 4,41 мМоль/л $\pm$ 1,65 мМоль/л соответственно, $p = 0,044$).

У больных БК в анамнезе отмечалось снижение массы тела в 70 % случаев, а у больных ЯК в 43 % случаев. Данные различия были статистически значимыми ($\chi^2 = 6,66$; $p = 0,01$). Однако по интенсивности снижения массы тела (кг/единица времени) между больными ЯК и БК отличий выявлено не было. У больных со снижением массы тела в анамнезе по сравнению с больными без снижения массы тела отмечалась большая частота госпитализаций (0,69 [0,29–1,27] госпитализации в год против 0,36 [0,06–0,78] госпитализации в год, $p = 0,007$). Снижение массы тела в анамнезе было ассоциировано с другими факторами, отражающими неблагоприятное течение основного заболевания. Так у больных со снижением массы тела в анамнезе чаще встречался афтозный стоматит ($\chi^2 = 3,99$; $p = 0,046$). Такие больные получали больше курсов преднизолона в анамнезе (1,5 [0–2] курса против 0,7 [0–1] курса, $p = 0,025$), а медиана максимальной дозы преднизолона была выше (71,7 [50–90] мг против 66,1 [35–90] мг, $p = 0,03$). Больные со снижением массы тела в анамнезе чаще получали азатиоприн ($\chi^2 = 4,67$; $p = 0,03$).

У больных ЯК и БК наблюдались различия в липидном спектре (таблица 12). Так у больных ЯК уровень общего холестерина был более высоким по сравнению с больными БК ($5,04 \text{ ммоль/л} \pm 0,86 \text{ ммоль/л}$ и $4,41 \text{ ммоль/л} \pm 1,65 \text{ ммоль/л}$ соответственно, $p = 0,04$). Статистически значимых различий по другим показателям липидного спектра – липопротеидам низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП) и триглицеридам (ТГ) не было выявлено.

Таблица 12 – Показатели липидного обмена у больных язвенным колитом (1) и болезнью Крона (2) (средние значения, ммоль/л)

Показатели	1	2	p
Холестерин	$5,04 \pm 0,86$	$4,41 \pm 1,65$	0,04
ЛПНП	$2,64 \pm 1,28$	$3,01 \pm 1,47$	0,5
ЛПВП	$1,25 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,7$	0,4
Триглицериды	$0,8 \pm 0,32$	$1,3 \pm 0,7$	0,06

Особый интерес представляет группа больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом без метаболических факторов, поскольку именно эта группа может отражать специфические особенности стеатогепатоза у больных ВЗК. Среди больных БК присутствовали больные с неалкогольным стеатогепатозом младше 40 лет без метаболических факторов риска, таких как нарушения углеводного обмена, артериальная гипертензия, дислипидемия, избыточная масса тела или ожирение. Они составляли 17 % от всех больных БК. Среди больных ЯК было выявлено 15 % таких больных. Пограничное значение возраста 40 лет было выбрано в связи с тем, что было показано статистически значимое повышение риска неалкогольного стеатогепатоза у больных старше 40 лет (см. выше).

У больных ЯК и БК производилась оценка метаболических факторов. Были выявлены различия в ИМТ у больных ЯК в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза. У больных ЯК с неалкогольным стеатогепатозом средний ИМТ и средняя масса тела были статистически значимо выше по сравнению с больными без неалкогольного стеатогепатоза ($76 \text{ кг} \pm 15,5 \text{ кг}$ против $64 \text{ кг} \pm 12,4 \text{ кг}$, $p = 0,003$ и $26,2 \text{ кг/м}^2 \pm 4,3 \text{ кг/м}^2$ против

22,1 кг/м² ± 3,4 кг/м², p = 0,004). Такая же зависимость наблюдалась и в группе больных БК – средние значения массы тела и ИМТ в группе с неалкогольным стеатогепатозом были выше (73 кг ± 20,5 кг против 61 кг ± 11,7 кг, p = 0,009 и 25,9 кг/м² ± 5,22 кг/м² против 20,8 кг/м² ± 3 кг/м², p = 0,002).

Оценивалась ассоциация различных биохимических показателей липидного обмена с неалкогольным стеатогепатозом. Было выявлено, что у больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом средний уровень ЛПНП был выше по сравнению с больными без неалкогольного стеатогепатоза (3,56 ммоль/л ± 0,59 ммоль/л против 2,51 ммоль/л ± 0,88 ммоль/л, p = 0,01). Также у больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом по сравнению с больными без неалкогольного стеатогепатоза был более высокий средний уровень триглицеридов (1,54 ммоль/л ± 0,71 ммоль/л против 1,05 ммоль/л ± 0,41 ммоль/л, p = 0,05). Уровни ЛПВП и общего холестерина в этих группах больных статистически значимо не отличались (таблица 13).

У больных ЯК и БК наличие неалкогольного стеатогепатоза было ассоциировано с различными метаболическими факторами риска.

У всех больных ЯК или БК и абдоминальным ожирением выявлялся неалкогольный стеатогепатоз ($\chi^2 = 3,8$, p = 0,05 и $\chi^2 = 7,6$, p = 0,006 соответственно). У больных ЯК наличие ожирения не было ассоциировано с неалкогольным стеатогепатозом ($\chi^2 = 2,1$; p = 0,1, OR = 2,9, 95 % CI 0,6–13,2). У больных БК наблюдалась ассоциация ожирения с неалкогольным стеатогепатозом ($\chi^2 = 7,41$; p = 0,007, OR = 12,4, 95 % CI 1,4–109,3). По результатам множественной логистической регрессии у больных БК наличие ожирения являлось независимым фактором риска наличия неалкогольного стеатогепатоза (OR = 4,2 95 % CI 1,1–16).

Таблица 13 – Показатели липидного обмена у больных воспалительными заболеваниями кишечника при наличии (1) и отсутствии (2) стеатогепатоза (средние значения, ммоль/л)

Показатели липидного обмена	1	2	p
Холестерин	4,95 ± 1,03	4,8 ± 0,98	0,72
ЛПНП	3,56 ± 0,59	2,51 ± 0,88	0,01
ЛПВП	1,65 ± 0,5	1,32 ± 0,17	0,11
Триглицериды	1,54 ± 0,71	1,05 ± 0,41	0,05

У больных ЯК наличие артериальной гипертензии было ассоциировано с неалкогольным стеатогепатозом ($\chi^2 = 15,4$; $p = 0,001$, OR = 14, 95 % CI 3,26–60,1). У больных БК также была выявлена ассоциация наличия артериальной гипертензии с неалкогольным стеатогепатозом ($\chi^2 = 10,1$; $p = 0,002$, OR = 8,2, 95 % CI 2–34,1).

У всех больных ЯК с нарушениями углеводного обмена был выявлен неалкогольный стеатогепатоз ($\chi^2 = 4,9$; $p = 0,027$). У всех больных БК с нарушениями углеводного обмена также был выявлен неалкогольный стеатогепатоз ($\chi^2 = 5,4$; $p = 0,02$).

Статистически значимой ассоциации неалкогольного стеатогепатоза у больных ЯК и БК с уровнем ЛПНП > 3,0 ммоль/л ($\chi^2 = 1,2$; $p = 0,2$, OR = 3,1, 95 % CI 0,4–23,3 и $\chi^2 = 2,3$; $p = 0,1$, OR = 6,4, 95 % CI 0,4–86,3 соответственно) не было.

Таким образом, неалкогольный стеатогепатоз у больных с воспалительными заболеваниями кишечника ассоциирован с наличием метаболических факторов (артериальной гипертензии, нарушениями углеводного обмена, ожирением) и возрастом старше 40 лет.

3.3 Особенности клинического течения язвенного колита и болезни Крона в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза

В ходе исследования оценивались особенности клинического течения ЯК и БК в зависимости от наличия неалкогольного стеатогепатоза. Результаты представлены в таблицах 15–18. У больных ЯК и неалкогольным стеатогепатозом дебют основного заболевания приходился на значительно более старший возраст по сравнению с больными без неалкогольного стеатогепатоза (медиана возраста дебюта ЯК 45,3 [34,4–58,6] против 24,1 [21,0–34,2] года, $p = 0,000002$). Такая же закономерность отмечалась и у больных БК (медиана возраста дебюта БК 31,3 [22,8–49,6] против 24,0 [20,9–28,1] года, $p = 0,007$).

У всех больных оценивался стаж заболевания – время от появления первых симптомов болезни до момента включения в исследование. Медиана стажа заболевания у больных ЯК составляла 4,3 [1,8–9,5] года, у больных БК – 4,2 [1,79–7,21] года. Также регистрировалось количество госпитализаций по поводу обострения основного заболеваний и средняя частота таких госпитализаций в год.

Как видно из рисунка 8, наблюдалась отрицательная корреляционная связь между длительностью течения основного заболевания и частотой госпитализаций ($r = -0,63$, $p < 0,05$), при этом корреляция между длительностью заболевания и абсолютным количеством госпитализаций (рисунок 9) была положительной ($r = 0,59$, $p < 0,05$). На графике представлена зависимость количества госпитализаций и их частоты в зависимости от стажа основного заболевания. Убывающий характер частоты госпитализаций у больных с более длительным стажем заболевания может свидетельствовать о более стабильном течении ВЗК у больных с длительным стажем.

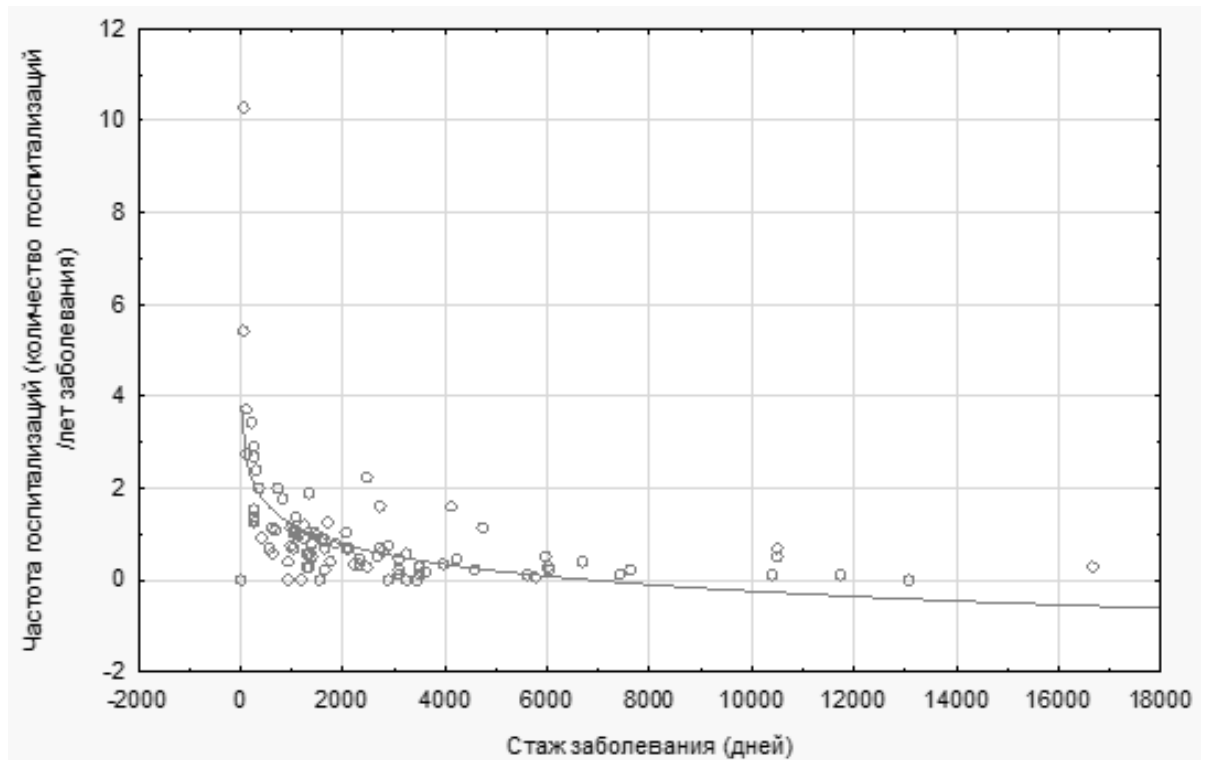


Рисунок 8 – Зависимость частоты госпитализаций от длительности основного заболевания

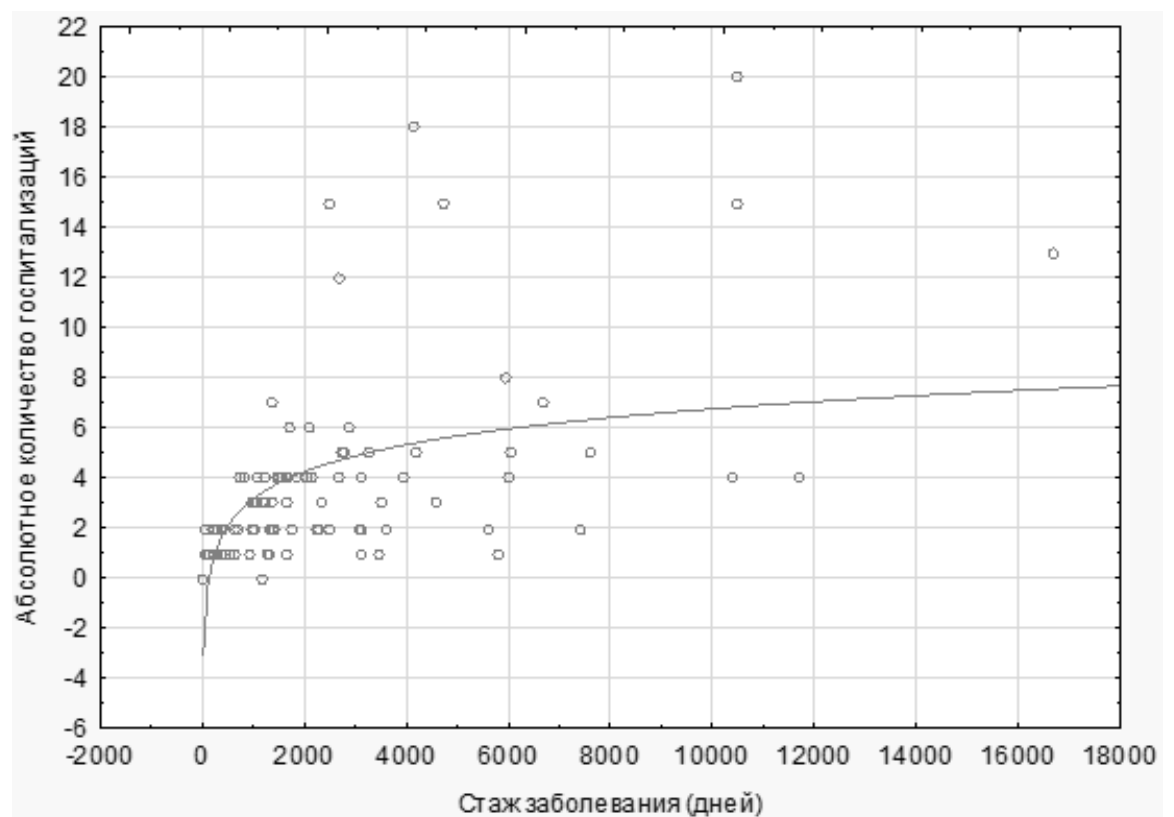


Рисунок 9 – Зависимость количества госпитализаций от длительности основного заболевания

У больных ЯК и БК не было различий в количестве и частоте госпитализаций, а также по стажу основного заболевания в зависимости от наличия неалкогольного стеатогепатоза. Однако по данным множественной логистической регрессии у больных БК младше 40 лет без метаболических факторов риска неалкогольный стеатогепатоз был ассоциирован с частотой госпитализаций более 1 раза в год ($\chi^2 = 10,1$; $p = 0,001$, OR = 40,0 95 % CI 2,8–554,7).

Производилась оценка взаимосвязи наличия стеатогепатоза с протяженностью и локализацией поражения кишечника. Было выявлено, что у больных ЯК с левосторонним поражением толстой кишки стеатогепатоз встречается чаще, чем у больных с проктитом и тотальным поражением толстой кишки ($\chi^2 = 4,3$; $p = 0,038$, OR = 3,33, 95 % CI 1,04–10,6). У больных БК не было статистически значимых отличий в частоте стеатогепатоза в зависимости от локализации поражения в толстой или тонкой кишке ($\chi^2 = 0,53$; $p = 0,46$).

Также оценивалась взаимосвязь характера течения ВЗК с наличием стеатогепатоза. Было показано, что у больных с непрерывным течением ЯК стеатогепатоз встречается чаще, чем у больных с острым течением заболевания ($\chi^2 = 4,24$; $p = 0,04$), в то же время статистически значимых различий в частоте стеатогепатоза между больными с непрерывным и рецидивирующим течением ЯК выявлено не было. У больных БК не было выявлено ассоциации между типом течения основного заболевания и наличием стеатогепатоза ($\chi^2 = 0,4$; $p = 0,4$).

Исследовалась зависимость частоты стеатогепатоза от фенотипа БК. Было продемонстрировано, что у больных со стенозирующим и пенетрирующим фенотипами стеатогепатоз встречается чаще, чем у больных с просветным фенотипом, однако эти различия не были статистически значимыми ($\chi^2 = 2,09$; $p = 0,1$).

У больных БК, ранее перенёсших оперативное лечение, частота стеатогепатоза статистически значимо не отличалась от таковой у больных, не подвергавшихся оперативному лечению. Также отсутствовали различия по частоте стеатогепатоза между больными, принёсшими резекцию терминального

отдела подвздошной кишки, и остальными больными ($\chi^2 = 1,18$; $p = 0,2$).

У всех больных ВЗК регистрировалось наличие иммунологически обусловленных внекишечных проявлений ВЗК, таких как артралгии (суставные боли без признаков артрита), артропатия 1 и 2 типов, осевая артропатия, увеит, склерит, эписклерит, афтозный стоматит, узловая эритема и гангренозная пиодермия. Как видно из таблицы 14, наиболее частыми внекишечными иммунологически обусловленными внекишечными проявлениями ВЗК были артралгия, артропатия 1 типа, осевая артропатия и афтозный стоматит. При этом артралгия и артропатия 1 типа встречалась у больных ЯК и БК с одинаковой частотой, тогда как осевая артропатия и афтозный стоматит встречались у больных БК статистически значимо чаще ($\chi^2 = 6,12$; $p = 0,012$ и $\chi^2 = 9,95$; $p = 0,002$). Такие проявления, как гангренозная пиодермия, узловая эритема, склерит, эписклерит, увеит, артропатия 2 типа встречались достаточно редко – менее чем в 6 % случаев.

Таблица 14 – Частота иммунологически ассоциированных внекишечных проявлений у больных язвенным колитом (1) и болезнью Крона (2)

Внекишечное проявление	1	2
Артралгия	15 %	14 %
Артропатия 1 типа	15 %	16 %
Артропатия 2 типа	0 %	5 %
Осевая артропатия	2 %	17 %
Увеит	0 %	5 %
Склерит и эписклерит	5 %	1 %
Афтозный стоматит	0 %	16 %
Узловая эритема	2 %	3 %
Гангренозная пиодермия	1 %	0 %

Таблица 15 – Показатели клинического течения у больных язвенным колитом в зависимости от наличия (1) или отсутствия стеатогепатоза (2) (медиана, межквартильный размах)

Клинические показатели	1	2	p
Количество госпитализаций	2 [1–4]	2 [1–4]	0,65
Частота госпитализаций (госпитализаций/год)	0,71 [0,12–1,16]	0,65 [0,30–1,21]	0,97
Возраст дебюта заболевания (лет)	45,3 [34,4–58,6]	24,1 [21,0–34,2]	0,000002
Стаж заболевания (годы)	4,96 [1,83–12,9]	3,9 [2,68–8,50]	0,72

Таблица 16 – Показатели клинического течения у больных болезнью Крона в зависимости от наличия (1) или отсутствия стеатогепатоза (2) (медиана, межквартильный размах)

Клинические показатели	1	2	p
Количество госпитализаций	3 [2–6]	3 [2–4]	0,99
Частота госпитализаций (госпитализаций/год)	0,49 [0,23–1,13]	0,68 [0,28–0,95]	0,86
Возраст дебюта заболевания (лет)	31,3 [22,8–49,6]	24,0 [20,9–28,1]	0,007
Стаж заболевания (годы)	6,43 [2,64–16,33]	5,46 [3,63–8,88]	0,64

Отличительной особенностью больных БК являлась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с наличием внекишечных проявлений. Так у больных БК и наличием хотя бы одного внекишечного проявления основного заболевания неалкогольный стеатогепатоз встречался чаще ($\chi^2 = 4,667$; $p = 0,03$, $OR = 3,3$, 95 %CI 1,09–10,11). У больных с язвенным колитом такой ассоциации не наблюдалось ($\chi^2 = 0,4$; $p = 0,5$, $OR = 1,5$, 95 % CI 0,4–5,2).

Таблица 17 – Отношение шансов наличия неалкогольного стеатогепатоза у больных язвенным колитом в зависимости от особенностей клинического течения основного заболевания

Признаки	OR	χ^2 (Wald)	P	95 % CI
Наличие внекишечных проявлений	1,5	0,4	0,5	0,42–5,26
Рецидивирующее течение	1,7	0,6	0,4	0,42–7,46
Непрерывное течение	1,6	0,3	0,5	0,34–7,67
Проктит	0,3	2,0	0,1	0,08–1,52
Левостороннее поражение	3,3	4,3	0,03	1,04–10,6
Тотальное поражение	0,4	1,3	0,2	0,09–1,86
Отсутствие снижения массы тела в анамнезе	1,8	3,8	0,2	0,6–5,65
Стероидозависимость	0,5	1,1	0,2	0,17–1,66
Стероидорезистентность	0,6	0,1	0,7	0,05–7,48

Статистически значимая взаимосвязь между наличием стероидозависимости или стероидорезистентности и неалкогольным стеатогепатозом у больных ЯК и БК отсутствовала.

Таблица 18 – Отношение шансов наличия неалкогольного стеатогепатоза у больных болезнью Крона в зависимости от особенностей клинического течения основного заболевания

Признаки	OR	χ^2 (Wald)	P	95 % CI
Наличие внекишечных проявлений	3,3	4,6	0,03	1,09–10,11
Изолированное поражение толстой кишки	0,8	0,05	0,8	0,29–2,59
Изолированное поражение тонкой кишки	1,3	0,1	0,7	0,25–7,52
Пенетрирующий фенотип	1,3	0,2	0,6	0,38–5,01
Стенозирующий фенотип	2,08	1,3	0,2	0,6–7,13
Пенетрирующий или стенозирующий фенотип	1,8	2,09	0,1	0,64–5,31
Просветный фенотип	0,4	2,09	0,1	0,15–1,33

Продолжение таблицы 18

Признаки	OR	χ^2 (Wald)	P	95 % CI
Острое течение	3,05	0,8	0,3	0,25–36,42
Рецидивирующее течение	0,5	0,7	0,3	0,16–1,97
Непрерывное течение	1,2	0,1	0,6	0,39–4,16
Стероидозависимость	0,8	0,04	0,8	0,21–3,49
Стероидорезистентность	0,2	1,2	0,2	0,03–2,81
Оперативное лечение в анамнезе	1,2	0,1	0,6	0,35–4,73

В целом у больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом отмечалось большее количество госпитализаций по поводу основного заболевания (медиана количества госпитализаций 4 [3–7] против 2 [1,5–4], $p = 0,04$).

3.4 Особенности терапии язвенного колита и болезни Крона в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза

В качестве терапии ВЗК у больных применялись следующие препараты: сульфасалазин и месалазины в пероральной и ректальной формах (в виде свечей клизм или ректальной пены), стероидные гормоны, преимущественно преднизолон в таблетированной или инъекционной формах, топические стероиды (будесонид), иммуносупрессанты (азатиоприн или 6-меркаптопурин) и биологические препараты в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ЯК и БК. При этом назначение того или иного препарата в анамнезе учитывалось и анализировалось в дальнейшем лишь в том случае, когда больной получал данный препарат более 1 месяца. Соотношение больных, получавших то или иное лечение, отражено в таблице 19.

Из таблицы 19 видно, что наиболее часто больным ЯК и БК назначались сульфасалазин и месалазин (в 100% и 90% случаев соответственно). Иммуносупрессанты больные БК получали чаще (33 %), чем больные ЯК (6 %). Системные глюкокортикостероиды больные ЯК и БК получали приблизительно в

половине случаев (50 % и 63 % соответственно). Биологические препараты получали 15 % больных ЯК и 21 % больны БК.

В ходе исследования у больных ЯК и БК оценивалась дозировка, получаемого препарата, в том числе из расчета на 1 кг массы тела и на 1 м² площади поверхности тела и длительность приема препарата. Также оценивалось количество курсов глюкокортикоидов, которые назначались больным ВЗК в анамнезе. При этом назначение глюкокортикоидов учитывалось лишь в том случае, если данные препараты принимались больным более 1 месяца.

Таблица 19 – Частота применения назначения применения различных препаратов в анамнезе у больных язвенным колитом и болезнью Крона

Лекарственный препарат	ВЗК	ЯК	БК
Сульфасалазин и месалазины	96 %	100 %	90 %
Иммуносупрессанты	19 %	6 %	33 %
Системныеглюкокортикоиды	42 %	50 %	63 %
Топические глюкокортикоиды	2,8 %	1 %	3,5 %
Биологические препараты	18 %	15 %	21 %

Из таблицы 20 видно, что у больных ЯК независимо от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза не было различий в применяемой дозировке глюкокортикоидов. Больные ЯК и неалкогольным стеатогепатозом получали большую дозу пероральных аминосалицилатов из расчета на 1 кг массы тела по сравнению с больными без неалкогольного стеатогепатоза (0,04 [0,02–0,05] г/кг против 0,02 [0,021–0,03] г/кг массы тела, $p = 0,012$). Применение пероральных аминосалицилатов в дозе менее 40 мг/кг массы тела у больных ЯК было ассоциировано с большим риском наличия стеатогепатоза ($\chi^2 = 5,926$; $p = 0,015$, OR 4,3, 95 % CI 1,26–16,6).

У больных ЯК в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза отсутствовали статистически значимые различия в максимальной дозе глюкокортикостероидов, получаемой в анамнезе (60 [45–90] г против 60 [45–90] г, $p = 0,7$), количестве курсов глюкокортикостероидов в анамнезе

(2 [1–2,5] против 2 [1–3] курсов, $p = 0,9$) и в длительности приема пероральных аminosалицилатов.

Таблица 20 – Особенности терапии больных язвенным колитом при наличии (1) или отсутствии (2) неалкогольного стеатогепатоза (медиана, межквартильный размах)

Особенности терапии	1	2	p
Суточная доза пероральных аminosалицилатов (г)	2 [2–3]	2 [2–3]	0,9
Суточная доза пероральных аminosалицилатов/площадь поверхности тела (г/м ²)	1,1 [0,9–1,6]	1,4 [1–1,8]	0,1
Суточная доза пероральных аminosалицилатов/масса тела (г/кг)	0,02 [0,02–0,03]	0,04 [0,02–0,05]	0,01
Суточная доза приема пероральных аminosалицилатов (дни)	917 [52–1758]	804 [171–1705]	0,7
Максимальная суточная доза глюкокортикостероидов в анамнезе (г)	60 [45–90]	60 [45–90]	0,7
Количество курсов глюкокортикостероидов в анамнезе	2 [1–2,5]	2 [1–3]	0,9
Суточная доза глюкокортикоидов/ площадь поверхности тела (г/м ²)	30 [14–45]	42 [23–54]	0,1
Суточная доза глюкокортикоидов/масса тела (г/кг)	0,7 [0,2–1]	1,1 [0,6–1,5]	0,09

При этом у больных ЯК, как видно из таблицы 21, наличие неалкогольного стеатогепатоза не было ассоциировано с фактом назначения в анамнезе глюкокортикостероидов ($\chi^2 = 0,2$; $p = 0,6$, OR = 1,2, 95 % CI 0,44–3,65), азатиоприна ($\chi^2 = 0,1$; $p = 0,6$, OR = 0,6, 95 % CI 0,05–7,22) и биологических препаратов ($\chi^2 = 1,2$; $p = 0,2$, OR = 0,3, 95 % CI 0,06–2,09).

Таблица 21 – Отношение шансов наличия неалкогольного стеатогепатоза у больных язвенным колитом, в зависимости от используемой в анамнезе медикаментозной терапии

Терапия	OR	χ^2 (Wald)	P	95 % CI
Глюкокортикостероиды	1,2	0,2	0,6	0,44–3,65
Азатиоприн	0,6	0,1	0,6	0,05–7,22
Биологические препараты	0,3	1,2	0,2	0,06–2,09
Глюкокортикостероиды без дальнейшего назначения азатиоприна или биологических препаратов	1,3	0,04	0,8	0,07–25,4

Из таблицы 22 видно, что у больных БК не было различий в получаемой суточной дозе пероральных аминосалицилатов в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза (2 [1,8–3,3] г против 2 [2–3] г соответственно, $p = 0,8$).

У больных БК и неалкогольным стеатогепатозом, принимавших азатиоприн, медиана дозы этого препарата была выше по сравнению с больными без стеатогепатоза (соответственно 137,5 [100–150] г против 100 [60–100] г, $p = 0,02$).

Таблица 22 – Особенности терапии больных болезнью Крона при наличии (1) или отсутствии (2) неалкогольного стеатогепатоза (медиана, межквартильный размах)

Особенности терапии	1	2	p
Суточная доза пероральных аминосалицилатов (г)	2 [1,8–3,3]	2 [2–3]	0,8
Суточная доза пероральных аминосалицилатов/площадь поверхности тела ($\text{г}/\text{м}^2$)	1,1 [0,9–2]	1,2 [1–1,5]	0,9
Суточная доза пероральных аминосалицилатов/масса тела ($\text{г}/\text{кг}$)	0,03 [0,02–0,05]	0,03 [0,02–0,04]	0,5
Длительность приема пероральных аминосалицилатов (дни)	895 [129–2445]	1003 [172–2130]	0,9

Продолжение таблицы 22

Особенности терапии	1	2	p
Максимальная суточная доза глюкокортикостероидов в анамнезе (г в сутки)	60 [45–60]	60 [50–60]	0,9
Количество курсов глюкокортикостероидов в анамнезе	1 [1–3]	1,5 [1–2]	0,5
Суточная доза глюкокортикоидов/ площадь поверхности тела (г/м ²)	31 [28–35]	35 [27–42]	0,17
Суточная доза глюкокортикоидов/масса тела (г/кг)	0,8 [0,6–0,9]	1 [0,7–1,1]	0,08
Суточная доза азатиоприна (мг в сутки)	137 [100–150]	100 [60–100]	0,02
Суточная доза азатиоприна/площадь поверхности тела (мг/м ²)	69 [58–85]	60 [31–70]	0,09
Суточная доза азатиоприна/масса тела (мг/кг)	1,6 [1,5–2]	1,8 [0,8–2,1]	0,6
Длительность приема азатиоприна (дни)	1004 [730–1765]	499 [251–1963]	0,4

Таблица 23 – Отношение шансов наличия неалкогольного стеатогепатоза у больных с болезнью Крона, в зависимости от применяемой в анамнезе медикаментозной терапии

Терапия	OR	χ^2 (Wald)	P	95 % CI
Глюкокортикостероиды	1,1	0,2	0,6	0,35–3,5
Азатиоприн	0,4	2,2	0,1	0,12–1,33
Биологические препараты	2,1	1,3	0,2	0,58–7,85
Глюкокортикостероиды без дальнейшего назначения азатиоприна или биологических препаратов	4,4	4,2	0,04	1,04–18,59

У больных БК в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза отсутствовали статистически значимые различия в максимальной дозе глюкокортикостероидов (60 [45–60] г против 60 [50–60] г, $p = 0,9$), количестве курсов глюкокортикостероидов аминосалицилатов (1 [1–3] против

1,5 [1–2] курсов, $p = 0,5$), в длительности приема пероральных аminosалицилатов (917 [69–2108] против 978 [172–2130] дней, $p = 0,8$) и азатиоприна (1004 [730–1765] против 499 [251–1963] дней, $p = 0,4$).

Как показано в таблице 23, наличие неалкогольного стеатогепатоза у больных БК не было ассоциировано с назначением в анамнезе глюкокортикостероидов ($\chi^2 = 0,2$; $p = 0,6$, OR = 1,1, 95 % CI 0,35–3,5), азатиоприна ($\chi^2 = 2,2$; $p = 0,1$, OR = 0,4, 95 % CI 0,12–1,33) и биологических препаратов ($\chi^2 = 1,3$; $p = 0,2$, OR = 2,1, 95 % CI 0,58–7,85). У больных БК, получавших кортикостероиды и иммуносупрессанты или биологические препараты, частота неалкогольного стеатогепатоза составляла 41 % (5 из 17 больных), а у больных, не получавших иммуносупрессанты или биологические препараты, стеатогепатоз встречался в 64 % случаев (11 из 17 больных). Данные различия были статистически значимыми ($\chi^2 = 4,2$; $p = 0,04$). У больных БК, не получавших иммуносупрессанты или биологические препараты после назначения глюкокортикостероидов, риск наличия неалкогольного стеатогепатоза был выше (OR = 4,4; 95 % CI 1,04–18,5).

Как видно из таблиц 24 и 25, в целом у больных ВЗК с неалкогольным стеатогепатозом, медиана дозы глюкокортикостероидов из расчета на 1 кг массы тела была ниже, чем в группе больных без неалкогольного стеатогепатоза (0,78 [0,54–1] против 1,09 [0,7–1,4] г/кг массы тела, $p = 0,01$). Также больные ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом получали меньшую дозу пероральных аminosалицилатов из расчета на 1 кг массы тела по сравнению с больными без неалкогольного стеатогепатоза (0,029 [0,021–0,042] против 0,036 [0,02–0,051] г/кг массы тела, $p = 0,03$). Однако доза азатиоприна, используемая для лечения ВЗК при наличии неалкогольного стеатогепатоза, была выше, чем у больных без неалкогольного стеатогепатоза (150 [100–150] мг против 100 [60–100] мг, $p = 0,033$). У больных ВЗК в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза отсутствовали статистически значимые различия в количестве курсов терапии глюкокортикостероидами в анамнезе (2 [1–3] против 2 [1–2] курсов, $p = 0,6$).

Таблица 24 – Особенности терапии больных воспалительными заболеваниями кишечника при наличии (1) или отсутствии (2) неалкогольного стеатогепатоза (медиана, межквартильный размах)

Особенности терапии	1	2	p
Суточная доза пероральных аminosалицилатов (г)	2 [2–3]	2 [2–3]	0,9
Суточная доза пероральных аminosалицилатов/площадь поверхности тела (г/м ²)	1,1 [0,9–1,6]	1,2 [1–1,7]	0,3
Суточная доза пероральных аminosалицилатов/масса тела (г/кг)	0,02 [0,02–0,04]	0,03 [0,02–0,05]	0,03
Суточная доза приема пероральных аminosалицилатов (дни)	917 [69–2108]	978 [172–2130]	0,8
Максимальная суточная доза глюкокортикостероидов в анамнезе (г)	60 [45–90]	60 [47–90]	0,7
Количество курсов глюкокортикостероидов в анамнезе	2 [1–3]	2 [1–2]	0,6
Суточная доза глюкокортикоидов/ площадь поверхности тела (г/м ²)	31 [21–37]	37 [27–45]	0,06
Суточная доза глюкокортикоидов/масса тела (г/кг)	0,7 [0,5–1]	1 [0,7–1,4]	0,01
Суточная доза азатиоприна (г)	150 [100–150]	100 [60–100]	0,02
Суточная доза азатиоприна/площадь поверхности тела (г/м ²)	71 [58–85]	60 [34–75]	0,1
Суточная доза азатиоприна/масса тела (г/кг)	1,7 [1,5–2]	1,8 [1–2,1]	0,6
Длительность приема азатиоприна (дни)	989 [689–1765]	700 [251–2376]	0,8

Таблица 25 – Отношение шансов наличия неалкогольного стеатогепатоза у больных с воспалительными заболеваниями кишечника, в зависимости от применяемой в анамнезе медикаментозной терапии

Признаки	OR	χ^2 (Wald)	P	95 % CI
Применение глюкокортикостероидов	1,2	0,2	0,6	0,55–2,59
Применение азатиоприна	0,5	1,6	0,2	0,19–1,41
Применение биологических препаратов	1,07	0,02	0,8	0,4–2,85
Применение в анамнезе глюкокортикостероидов без дальнейшего назначения азатиоприна или биологических препаратов	3,4	3,9	0,04	0,98–12,08

В целом у больных ВЗК, не получавших иммуносупрессанты или биологические препараты, но получавших глюкокортикостероиды в анамнезе, имелась тенденция к большему риску наличия неалкогольного стеатогепатоза (OR = 3,4; 95 % CI 0,98–12,08). У больных ВЗК не был ассоциирован с наличием неалкогольного стеатогепатоза факт назначения в анамнезе глюкокортикостероидов ($\chi^2 = 0,2$; $p = 0,6$, OR = 1,2, 95 % CI 0,55–2,59), азатиоприна ($\chi^2 = 1,6$; $p = 0,2$, OR = 0,5, 95 % CI 0,19–1,41) и биологических препаратов ($\chi^2 = 0,02$; $p = 0,8$, OR = 1,07, 95 % CI 0,4–2,85).

3.5 Показатели периферической крови и уровня С-реактивного белка у больных воспалительными заболеваниями кишечника при наличии и отсутствии неалкогольного стеатогепатоза

У больных ЯК и БК оценивались различия показателей общего анализа крови, а также уровня С-реактивного белка (СРБ) в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза.

Было продемонстрировано, что у больных ЯК с неалкогольным стеатогепатозом и без неалкогольного стеатогепатоза не было выявлено статистически значимых различий в максимальном анамнестическом ($6,8 [5,4-11,3] \times 10^9/\text{л}$ против $8,4 [6,6-11,9] \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,2$) и текущем ($6,8 [4,7-9,9] \times 10^9/\text{л}$ против $7 [5,4-10,6] \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,4$) уровнях лейкоцитов, максимальном анамнестическом ($14,5 [4,2-35] \text{ мм/ч}$ против $10 [4-20] \text{ мм/ч}$, $p = 0,3$) и текущем ($11 [4-23] \text{ мм/ч}$ против $7 [4-15] \text{ мм/ч}$, $p = 0,2$) уровнях СОЭ, максимальном анамнестическом ($274 \pm 99,3 \times 10^9/\text{л}$ против $278 \pm 85,8 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,8$) и текущем ($253 \pm 99,5 \times 10^9/\text{л}$ против $255 \pm 72,5 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,9$) уровнях тромбоцитов, минимальном анамнестическом ($125 \text{ г/л} \pm 25,5 \text{ г/л}$ против $123 \text{ г/л} \pm 23,3 \text{ г/л}$, $p = 0,8$) и текущем ($129 \text{ г/л} \pm 23,5 \text{ г/л}$ против $130 \text{ г/л} \pm 17,3 \text{ г/л}$, $p = 0,9$) уровнях гемоглобина. Уровень СРБ у больных ЯК и неалкогольным стеатогепатозом и без неалкогольного стеатогепатоза также статистически значимо не отличался.

У больных БК и неалкогольным стеатогепатозом и без неалкогольного стеатогепатоза также не было выявлено статистически значимых различий в максимальном анамнестическом ($8 [5,1-13,8] \times 10^9/\text{л}$ против $8,4 [6,6-12,2] \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,9$) и текущем ($7 [4,2-9,4] \times 10^9/\text{л}$ против $7,8 [6,1-12,8] \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,3$) уровнях лейкоцитов, максимальном анамнестическом ($28 [10-45] \text{ мм/ч}$ против $11 [4-23] \text{ мм/ч}$, $p = 0,4$) и текущем ($10 [4-26] \text{ мм/ч}$ против $10 [4-15] \text{ мм/ч}$, $p = 0,3$) уровнях СОЭ, максимальном анамнестическом ($340 \pm 155 \times 10^9/\text{л}$ против $307 \pm 124 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,4$) и текущем ($304 \pm 145,3 \times 10^9/\text{л}$ против $255 \pm 106,2 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,5$) уровнях тромбоцитов, минимальном анамнестическом ($105 \text{ г/л} \pm 25,3 \text{ г/л}$ против $117 \text{ г/л} \pm 27,7 \text{ г/л}$, $p = 0,15$) и текущем ($117 \text{ г/л} \pm 22,8 \text{ г/л}$ против $123 \text{ г/л} \pm 27,4 \text{ г/л}$, $p = 0,3$) уровнях гемоглобина. Уровень СРБ у больных БК с неалкогольным стеатогепатозом и без неалкогольного стеатогепатоза статистически значимо не различался.

В целом у больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом и без неалкогольного стеатогепатоза также отсутствовали статистически значимые различия в уровнях СРБ и показателей периферической крови.

3.6 Показатели качества жизни у больных язвенным колитом и болезнью Крона в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза

У больных, включенных в исследование, проводилось исследование показателей качества жизни при помощи опросников HADS, IBDQ и SF-36. Особенности показателей качества жизни в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза представлены в таблицах 27, 28 и на рисунках.

Из данных, представленных в таблице 26 и на рисунке 10, видно, что у больных ЯК с неалкогольным стеатогепатозом и без неалкогольного стеатогепатоза отсутствовали статистически значимые различия в показателях качества жизни по шкалам системных проявлений (22 [20–26] балла против 24 [19–27] баллов, $p = 0,7$), эмоциональных проявлений (61 [54–69] балл против 60 [56–71] баллов, $p = 0,9$), кишечных проявлений (50 [40–63] баллов против 42 [38–54] баллов, $p = 0,4$) и социальных проявлений (27 [17–33] баллов против 30 [25–33] баллов, $p = 0,7$) опросника IBDQ.

Таблица 26 – Показатели качества жизни у больных язвенным колитом в зависимости от наличия (1) или отсутствия (2) неалкогольного стеатогепатоза (медиана и межквартильный размах)

Показатели качества жизни	1	2	p
Суммарный балл по опроснику IBDQ	175 [135–194]	168 [114–184]	0,5
Суммарный балл по шкале системных проявлений IBDQ	22 [20–26]	24 [19–27]	0,7
Суммарный балл по шкале эмоциональных проявлений IBDQ	61 [54–69]	60 [56–71]	0,9
Суммарный балл по шкале кишечных проявлений IBDQ	50 [40–63]	42 [38–54]	0,4
Суммарный балл по шкале социальных проявлений IBDQ	27 [17–33]	30 [25–33]	0,7

Продолжение таблицы 26

Показатели качества жизни	1	2	p
Суммарный балл по шкале тревоги опросника HADS	6 [3–10]	4 [2–10]	0,8
Суммарный балл по шкале депрессии опросника HADS	8 [4–10]	5 [2–6]	0,2
Суммарный балл по опроснику HADS	17 [7–20]	10 [4–15]	0,3

Также у больных ЯК с неалкогольным стеатогепатозом и без неалкогольного стеатогепатоза отсутствовали статистически значимые различия в показателях шкал тревоги (6 [3–10] баллов против 4 [2–10] баллов, $p = 0,8$) и депрессии (8 [4–10] баллов против 5 [2–6] баллов, $p = 0,2$) по данным опросника HADS.

Из данных, представленных в таблице 27 и на рисунке 11, видно, что у больных БК и неалкогольным стеатогепатозом отмечались более низкие значения шкалы ВР (интенсивность боли) опросника SF-36 по сравнению с больными без стеатогепатоза (медиана суммарного балла опросника SF-36 по шкале интенсивности боли 32 [21–51] балла против 51 [41–62] балла, $p = 0,03$).

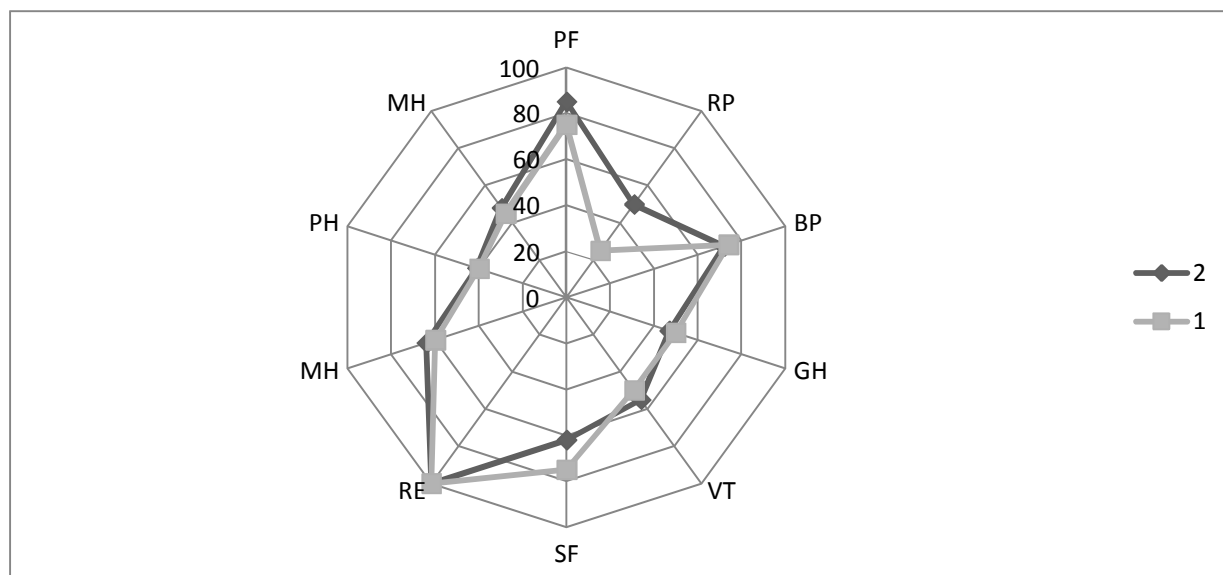


Рисунок 10 – Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36 у больных язвенным колитом в зависимости от наличия (1) или отсутствия (2) неалкогольного стеатогепатоза (* $p < 0,05$)

У больных БК с неалкогольным стеатогепатозом и без неалкогольного стеатогепатоза отсутствовали статистически значимые различия в показателях качества жизни по шкалам системных проявлений (15 [13–20] баллов против 137 [77–157] баллов, $p = 0,3$), эмоциональных проявлений (40 [34–69] баллов против 49 [40–52] баллов, $p = 0,9$), кишечных проявлений (42 [33–66] балла против 46 [39–54] баллов, $p = 0,9$) и социальных проявлений (24 [14–35] балла против 26 [17–30] баллов, $p = 0,7$) опросника IBDQ. Также у больных БК с неалкогольным стеатогепатозом и без неалкогольного стеатогепатоза отсутствовали статистически значимые различия в показателях шкал тревоги (5 [1–9] баллов против 7 [6–12] баллов, $p = 0,1$) и депрессии (5 [3–8,5] баллов против 5 [3–12] баллов, $p = 0,8$) по данным опросника HADS.

Таблица 27 – Показатели качества жизни у больных болезнью Крона в зависимости от наличия (1) или отсутствия (2) неалкогольного стеатогепатоза (медиана и межквартильный размах)

Показатели качества жизни	1	2	p
Суммарный балл по опроснику IBDQ	119 [97–161]	137 [77–157]	1,0
Суммарный балл по шкале системных проявлений IBDQ	15 [13–20]	19 [16–24]	0,3
Суммарный балл по шкале эмоциональных проявлений IBDQ	40 [34–69]	49 [40–52]	0,9
Суммарный балл по шкале кишечных проявлений IBDQ	42 [33–66]	46 [39–54]	0,9
Суммарный балл по шкале социальных проявлений IBDQ	24 [14–35]	26 [17–30]	0,7
Суммарный балл по шкале тревоги опросника HADS	5 [1–9]	7 [6–12]	0,1
Суммарный балл по шкале депрессии опросника HADS	5 [3–8,5]	5 [3–12]	0,8
Суммарный балл по опроснику HADS	11 [5–16]	12 [9–24]	0,4

Также у больных БК с неалкогольным стеатогепатозом и без неалкогольного

стеатогепатоза отсутствовали статистически значимые различия в показателях шкал тревоги (5 [1–9] баллов против 7 [6–12] баллов, $p = 0,1$) и депрессии (5 [3–8,5] баллов против 5 [3–12] баллов, $p = 0,8$) по данным опросника HADS.

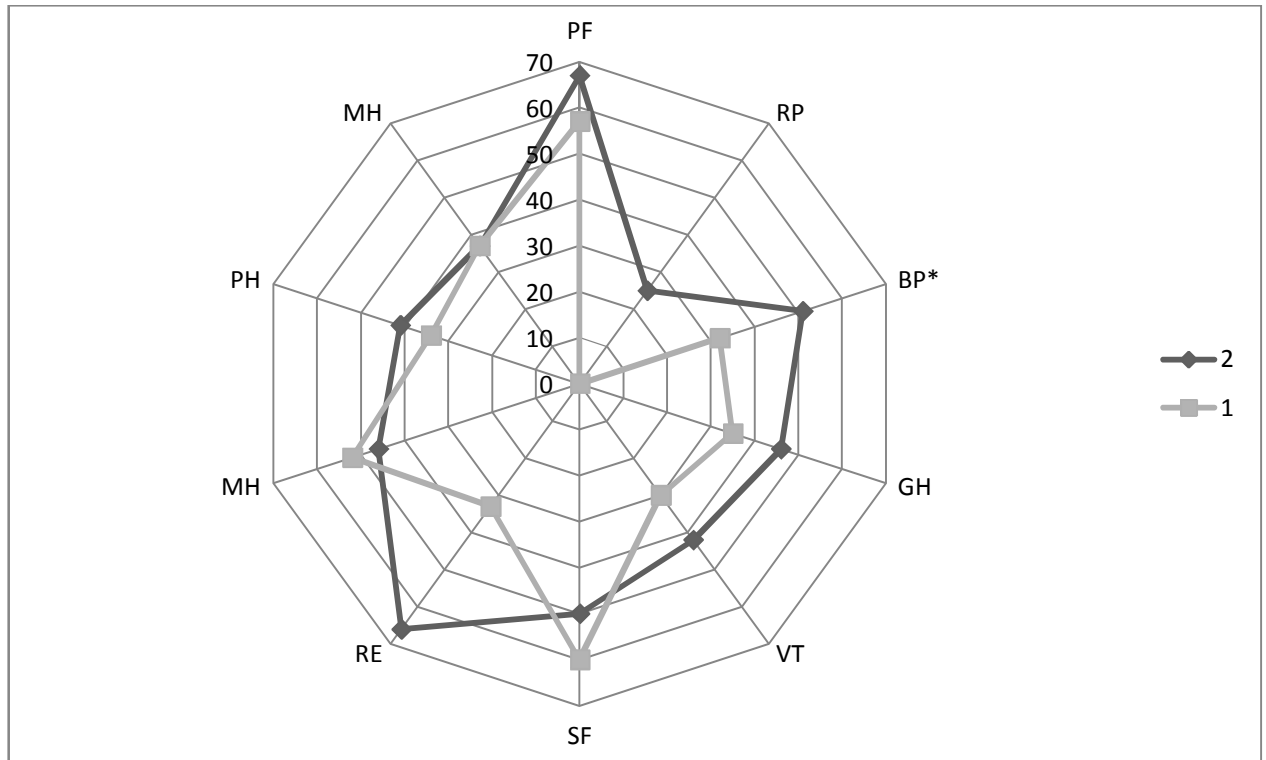


Рисунок 11 – Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36 у больных болезнью Крона в зависимости от наличия (1) или отсутствия (2) неалкогольного стеатогепатоза (* $p < 0,05$)

В целом у больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом были более низкие значения шкалы PF (физическое функционирование) по сравнению с больными без стеатогепатоза (медиана суммарного балла опросника SF-36 по шкале физического функционирования 65 [50–80] против 80 [60–95], $p = 0,03$).

3.7 Маркеры повреждения и фиброза печени у больных неалкогольным стеатогепатозом и воспалительными заболеваниями кишечника

У больных ЯК и БК оценивался уровень биохимических маркеров повреждения печени (повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП) в зависимости от наличия и отсутствия

неалкогольного стеатогепатоза, а также от особенностей клинического течения основного заболевания. Среди случаев неалкогольного стеатогепатоза синдрома цитолиза составила 36 % (11 больных) у больных БК и 14 % (4 больных) у больных ЯК. Неалкогольный стеатогепатоз с синдромом цитолиза встречался среди больных БК несколько чаще, чем среди больных ЯК, однако эти различия были статистически не значимыми ($\chi^2 = 0,019$; $p = 0,892$; OR наличия неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза при БК 1,96; 95 % CI 0,51–7,48).

Ни у одного больного не было выявлено фиброза печени, соответствовавшего 3 и 4 стадиям фиброза по классификации Metavir. Фиброз печени, соответствовавший 1 и 2 стадиям фиброза по классификации Metavir, был выявлен у 26 % больных неалкогольным стеатогепатозом, проходивших фиброэластометрию печени. В группе ВЗК в целом не было выявлено ни одного больного с фиброзом 3 и 4 стадий по классификации Metavir, ни с помощью фиброэластометрии, ни с помощью неинвазивных индексов APRI и fib-4.

У больных БК и ЯК отмечалась положительная корреляционная связь между частотой госпитализаций и максимальным уровнем АСТ в анамнезе ($r = 0,4$, $p < 0,05$). Статистически значимых корреляционных связей между уровнем трансаминаз, ГГТП, ЩФ, билирубина и возрастом, длительностью течения заболевания не было.

Между больными ЯК с неалкогольным стеатогепатозом и без неалкогольного стеатогепатоза не было выявлено статистически значимых различий в текущем (21 [10–31,3] ЕД/л против 21 [16,5–23] ЕД/л, $p = 0,7$) и максимальном анамнестическом (27 [10–31,3] ЕД/л против 21 [16,5–23] ЕД/л, $p = 0,7$) уровнях АЛТ, текущем (21 [15–38,8] ЕД/л против 21 [16,7–22] ЕД/л, $p = 0,4$) и максимальном анамнестическом (27 [15,3–38,8] ЕД/л против 21 [17–22] ЕД/л, $p = 0,5$) уровнях АСТ, уровне общего билирубина (7,6 [5,25–11,7] мкмоль/л против 9,9 [6,5–13] мкмоль/л, $p = 0,3$), уровне ЩФ (148 [87–171,5] ЕД/л против 113 [76–159] ЕД/л, $p = 0,6$) и уровне ГГТП (21,5 [16,5–28] ЕД/л против 14 [13,9–29] ЕД/л, $p = 0,8$).

У больных БК независимо от наличия или отсутствия неалкогольного

стеатогепатоза не было выявлено статистически значимых различий в текущем уровне АСТ (24,5 [16,7–37] ЕД/л против 15,5 [12–24,5] ЕД/л, $p = 0,15$), уровне общего билирубина (9,1 [7,9–12,5] мкмоль/л против 8,4 [7,2–10,6] мкмоль/л, $p = 0,4$), уровне ЩФ (158 [71–191] ЕД/л против 89 [66–174] ЕД/л, $p = 0,6$). В то же время у больных БК и неалкогольным стеатогепатозом по сравнению с больными без неалкогольного стеатогепатоза отмечалась тенденция к более высоким значениям максимального анамnestического (27 [17–50] ЕД/л против 14 [9–27] ЕД/л, $p = 0,1$) и текущего (25 [16–42] ЕД/л против 12,5 [8,9–22] ЕД/л, $p = 0,09$) уровней АЛТ, максимального анамnestического уровня АСТ (30 [18–43] ЕД/л против 16,5 [12–27,5] ЕД/л, $p = 0,06$) и уровня ГГТП (26,5 [14,2–39] ЕД/л против 13 [9,7–19] ЕД/л, $p = 0,08$).

Медиана максимального уровня АСТ в анамнезе у больных ВЗК и стеатогепатозом была статистически значимо выше по сравнению с больными без неалкогольного стеатогепатоза (27 [15–43] против 20 [14–26] ЕД, $p = 0,04$). Также у больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом отмечалась тенденция к более высоким значениям текущего уровня АСТ (26 [15–38,8] ЕД/л против 17 [13–23] ЕД/л, $p = 0,06$) и АЛТ (25 [10,5–34] ЕД/л против 17 [9–23] ЕД/л, $p = 0,1$), и ГГТП (21,5 [14,2–32] ЕД/л против 14 [12–21] ЕД, $p = 0,06$) по сравнению с больными без стеатогепатоза. В то же время в целом у больных ВЗК независимо от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза отсутствовали статистически значимые различия в максимальном анамnestическом уровне АЛТ (25 [10,5–42] ЕД/л против 18 [11–25] ЕД/л, $p = 0,2$), уровне общего билирубина (8,3 [7,2–11,7] мкмоль/л против 8,7 [7–12,6] мкмоль/л, $p = 0,8$) и ЩФ (153 [71–191] ЕД/л против 92,5 [76–166,5] ЕД/л, $p = 0,2$).

Отдельно анализировались факторы, ассоциированные наличием синдрома цитолиза у больных ВЗК с неалкогольным стеатогепатозом. Анализ метаболических факторов в группе больных с неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза выявил следующие закономерности. Так среди больных ЯК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза не было больных с ожирением.

Таблица 28 – Биохимические показатели функциональных проб печени показатели у больных воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от наличия (1) или отсутствия (2) неалкогольного стеатогепатоза (медиана, межквартильный размах)

Биохимические показатели	1	2	p
Максимальный уровень АЛТ	25 [10,5–42]	18 [11–25]	0,2
Текущий уровень АЛТ	25 [10,5–34]	17 [9–23]	0,1
Максимальный уровень АСТ	27 [15–43]	20 [14–26]	0,04
Текущий уровень АСТ	26 [15–38,8]	17 [13–23]	0,06
Уровень общего билирубина	8,3 [7,2–11,7]	8,7 [7–12,6]	0,8
Уровень ЩФ	153 [71–191]	92,5 [76–166,5]	0,4
Уровень ГГТП	21,5 [14,2–32]	14 [12–21]	0,06

У больных БК с неалкогольным стеатогепатозом не было выявлено статистически значимой ассоциации синдрома цитолиза с ожирением ($\chi^2 = 1,6$; $p = 0,1$, OR = 3,2, 95 % CI 0,5–21,4). У больных БК с неалкогольным стеатогепатозом была выявлена ассоциация синдрома цитолиза с абдоминальным ожирением ($\chi^2 = 6,6$; $p = 0,001$, OR = 11,5, 95 % CI 1,2–104,8).

У больных ЯК с неалкогольным стеатогепатозом не было выявлено ассоциации синдрома цитолиза с артериальной гипертензией ($\chi^2 = 1,7$; $p = 0,18$, OR = 4,7, 95 % CI 0,39–56,3). У больных БК с неалкогольным стеатогепатозом была выявлена ассоциация синдрома цитолиза с артериальной гипертензией ($\chi^2 = 6,4$; $p = 0,01$, OR = 8,2, 95 % CI 1,3–51,2).

Среди больных ЯК с неалкогольным стеатогепатозом и синдромом цитолиза не было лиц с нарушениями углеводного обмена. У больных БК и нарушениями углеводного обмена имела тенденция к большей частоте неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза ($\chi^2 = 3,8$; $p = 0,05$, OR = 6,0, 95 % CI 0,8–43,4).

Таким образом, неалкогольный стеатогепатоз с синдромом цитолиза у больных БК был ассоциирован с наличием абдоминального ожирения и артериальной гипертензии, тогда как в группе больных ЯК такой связи не было.

У больных ВЗК была выявлена положительная корреляция ИМТ со значениями индекса фиброза fib4 ($r = 0,3$, $p = 0,03$). Также у больных ВЗК уровень общего холестерина положительно коррелировал со значениями индекса APRI ($r = 0,3$, $p = 0,04$).

Также проводилась оценка ассоциации неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза с особенностями клинического течения ЯК и БК. У больных ЯК и БК с неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза и без неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза не было различий в количестве госпитализаций (4 [4–4] госпитализации против 2 [1–4] госпитализаций, $p = 0,16$ для ЯК и 6 [3–7] госпитализаций против 3 [2–4] госпитализаций, $p = 0,2$ для БК) и частоте госпитализаций (0,8 [0,7–0,9] госпитализаций/год против 0,6 [0,3–1,2] госпитализаций/год, $p = 0,72$ для ЯК и 0,9 [0,7–1,2] госпитализаций/год против 0,6 [0,3–1] госпитализаций/год, $p = 0,43$ для БК), возрасте дебюта основного заболевания (27,6 [24,4–42,3] года против 32,3 [23,4–48,3] года, $p = 0,96$ для ЯК и 36,2 [19,3–43,2] года против 26,6 [2,9–9,8] года, $p = 0,84$ для БК) и стаже основного заболевания (5,6 [4,3–36,5] года против 3,9 [1,7–8,5] года, $p = 0,22$ для ЯК и 7,2 [3,7–15,8] года против 5,8 [2,3–14,1] года, $p = 0,45$ для БК). В целом у больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза отмечалось большее количество госпитализаций по поводу основного заболевания в анамнезе (4 [3–7] госпитализации против 2 [1,5–4] госпитализаций, $p = 0,04$).

Среди больных ЯК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза один больной имел непрерывное течение заболевания, а двое больных – рецидивирующее. Статистически значимых различий в частоте неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза между больными с непрерывным/рецидивирующим и острым течением ЯК не было ($\chi^2 = 0,5$, $p = 0,4$). Неалкогольный стеатогепатоз с синдромом цитолиза был ассоциирован с непрерывным течением БК (OR 10,5, 95 % CI 1,2–89,6, $p = 0,01$).

Среди больных ЯК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза у 1 больного отмечалось тотальное поражение толстой кишки, у 1 –

левостороннее и у 1 – проктит. Протяженность поражения толстой кишки в этой группе больных не была ассоциирована с наличием неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза. У больных БК также отсутствовала ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза с изолированным поражением толстой кишки ($\chi^2 = 0,04$, $p = 0,8$, $OR = 0,8$, 95 % CI 0,13–4,92), тонкой кишки ($\chi^2 = 0,04$, $p = 0,8$, $OR = 1,9$, 95 % CI 0,18–19,85) или с сочетанным поражением и толстой и тонкой кишок ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,8$, $OR = 0,8$, 95 % CI 0,16–4,83). Статистически значимая ассоциация между наличием снижения массы тела в анамнезе и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза у больных ЯК и БК отсутствовала ($\chi^2 = 2,1$; $p = 0,4$ для ЯК и $\chi^2 = 0,1$; $p = 0,7$ для БК).

Наличие стероидозависимости или стероидорезистентности у больных БК не было ассоциировано с наличием неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза ($\chi^2 = 1,4$; $p = 0,2$, $OR = 3,07$, 95 % CI 0,4–20,04). Среди больных ЯК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза не было больных со стероидозависимостью или стероидорезистентностью.

Четверо больных БК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза в анамнезе подвергались оперативному лечению (одному больному выполнялась резекция илеоцекального отдела кишечника, двум – резекция толстой кишки, одному – резекция тонкой кишки). У больных БК наличие оперативного любого лечения в анамнезе не было ассоциировано с неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза, однако неалкогольный стеатогепатоз с синдромом цитолиза у этих больных был ассоциирован с резекцией толстой кишки ($\chi^2 = 4,6$; $p = 0,03$, $OR = 3,3$, 95 % CI 1,09–10,11). По данным множественной логистической регрессии, у больных БК также отмечалась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза с резекцией толстой кишки в анамнезе ($\chi^2 = 6,4$; $p = 0,001$, $OR = 9,95$, 95 % CI 1,2–62,6). При этом у больных с оперативным лечением в анамнезе и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза время от дебюта заболевания до оперативного лечения было меньше, чем у больных без неалкогольного

стеатогепатоза с синдромом цитолиза (медиана времени от дебюта заболевания до оперативного лечения 0 [0–0,5] против 5,25 [2,5–12] лет соответственно, $p = 0,03$).

Не было выявлено ассоциации наличия фиброза печени с особенностями клинического течения ЯК и БК.

Также была проанализирована ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза у больных ЯК и БК с лечением, назначаемым по поводу основного заболевания. В целом у больных ВЗК в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза не было выявлено статистически значимых различий в суточной дозе пероральных аminosалицилатов (2 [1,5–3] г против 2 [2–3] г, $p = 0,4$), максимальной дозе глюкокортикостероидов, получаемой в анамнезе (75 [45–110] г против 60 [45–90] г, $p = 0,3$), количестве курсов глюкокортикостероидов в анамнезе (2,5 [1–3] против 1,5 [1–2] курсов, $p = 0,2$), дозе азатиоприна (125 [125–150] г против 100 [90–150] г, $p = 0,2$), длительности приема азатиоприна (867 [426–1384] против 974 [305–2114] дней, $p = 0,5$), длительности приема пероральных аminosалицилатов (1159 [600–1369] против 878 [89–1976] дней, $p = 0,8$).

У всех больных ЯК и зарегистрированным повышением уровня трансаминаз в анамнезе отмечалось назначение глюкокортикостероидов без дальнейшего назначения азатиоприна или биологических препаратов. Применение глюкокортикоидов в анамнезе у больных ЯК было ассоциировано с наличием неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза ($\chi^2 = 4.4$; $p = 0,03$). Также у больных ЯК не было ассоциации неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза с приемом азатиоприна и биологических препаратов.

У больных БК была выявлена ассоциация приема азатиоприна с наличием неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза ($\chi^2 = 4,276$; $p = 0,03$, OR = 5,469, 95 % CI 0,957–31,259). У 2 больных БК синдром цитолиза выявлялся еще до назначения азатиоприна, у 3 больных повышение уровня трансаминаз было выявлено после назначения азатиоприна. У 6 больных БК не удалось отследить уровень трансаминаз до назначения азатиоприна. Не было

статистически значимых различий в частоте неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза между больными БК, получавшими глюкокортикоиды в анамнезе, с дальнейшим назначением азатиоприна или биологической терапии и больными, которым эти препараты в дальнейшем не назначались ($\chi^2 = 1,2$; $p = 0,2$, OR = 2,3, 95 % CI 0,63–7,49). В целом у больных ВЗК также наблюдалась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза с применением азатиоприна ($\chi^2 = 4,8$; $p = 0,02$, OR = 4,1, 95 % CI 1,09–15,83). Также у больных ВЗК не было ассоциации неалкогольного стеатогепатоза с приемом глюкокортикостероидов ($\chi^2 = 0,8$; $p = 0,3$, OR = 2,7, 95 % CI 0,31–23,86).

При анализе показателей периферической крови и уровня СРБ было выявлено, что у больных ЯК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза по сравнению с больными без неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза отмечался более высокий текущий уровень гемоглобина (145 [144–165] г/л против 132 [122–140] г/л, $p = 0,03$), а также тенденция к более низкому максимальному уровню СОЭ (4 [3–7] мм/ч против 13,5 [4,2–26,5] мм/ч, $p = 0,07$), в то же время между этими группами больных не наблюдалось статистически значимых различий в максимальном анамнестическом ($9,6 [4,7–14,6] \times 10^9/\text{л}$ против $8 [6,1–11,9] \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,9$) и текущем ($5,6 [4,7–14,6] \times 10^9/\text{л}$ против $7,1 [5,4–10,6] \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,5$) уровнях лейкоцитов, текущем уровне СОЭ (3,5 [3–4] мм/ч против 9 [4–17] мм/ч, $p = 0,2$), максимальном анамнестическом ($306 [280–371] \times 10^9/\text{л}$ против $280 [215–331] \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,3$) и текущем ($216 [139–293] \times 10^9/\text{л}$ против $247 [207–295] \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,6$) уровнях тромбоцитов. Уровень СРБ у больных ЯК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза и без неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза статистически значимо не отличался.

Напротив, у больных БК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза по сравнению с больными без неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза наблюдался более высокий максимальный уровень лейкоцитов ($12,4 [11,6–16] \times 10^9/\text{л}$ против $8,1 [6,1–11,9] \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,006$), а также тенденция к более высоким значениям максимального уровня СОЭ

(37 [15–46] мм/ч против 18 [5–28] мм/ч, $p = 0,1$), однако между этими группами больных не наблюдалось статистически значимых различий в текущем уровне лейкоцитов ($9,1 [6–12,4] \times 10^9/\text{л}$ против $7,1 [5,1–10,5] \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,5$), текущем уровне СОЭ (9 [4–38] мм/ч против 10 [4–18] мм/ч, $p = 0,8$), максимальном анамнестическом ($310 [266–360] \times 10^9/\text{л}$ против $263 [213–409] \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,3$) и текущем ($298 [266–310] \times 10^9/\text{л}$ против $250 [207–361] \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,6$) уровнях тромбоцитов, минимальном анамнестическом (112 [99–116] г/л против 113 [99–133] г/л, $p = 0,3$) и текущем (130 [116–146] г/л против 125 [112–137] г/л, $p = 0,7$) уровнях гемоглобина. В то же время у больных БК с неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза по сравнению с больными БК без патологии печени (без неалкогольного стеатогепатоза) отмечались более высокие максимальные значения СОЭ (37 [15–46] мм/ч против 10,5 [4–22] мм/ч, $p = 0,04$, максимальные значения лейкоцитов ($12,4 [11,6–16] \times 10^9/\text{л}$ против $8,15 [6,05–11,1] \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,005$) и текущие значения тромбоцитов ($306 [280–371] \times 10^9/\text{л}$ против $265 [213–280] \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,04$).

У больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза отмечалось статистически значимо более низкие значения по шкале «кишечных проявлений» по данным опросника IBDQ по сравнению с больными без неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза (медиана суммарного бала по шкале кишечных проявлений IBDQ 31 [30–33] балл против 47,5 [38,5–56,5] балла, $p = 0,01$). Также у больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза значения шкалы ВР (интенсивность боли) опросника SF-36 были ниже по сравнению с больными без неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза (медиана суммарного балла опросника SF-36 по шкале интенсивности боли 32 [16–32] балла против 61 [41–84] балла, $p = 0,01$).

Индекс фиброза APRI отрицательно коррелировал со значением шкалы кишечных проявлений IBDQ ($r = -0,37$, $p = 0,04$) и с суммарными значениями опросника IBDQ ($r = -0,5$, $p = 0,04$).

3.8 Клинические и лабораторные особенности неалкогольного стеатогепатоза у больных язвенным колитом и болезнью Крона с Эпштейн-Барр вирусной, цитомегаловирусной и герпесвирусной-инфекциями

Среди включенных в исследование больных было проведено обследование на наличие вирусов Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1,2) в слизистой оболочке толстой кишки. Исследовались биоптаты слизистой оболочки толстой кишки методом ПЦР для выявления ДНК ВЭБ, ЦМВ и ВПГ-1,2. ДНК ВЭБ была выявлена у 56 % больных, ЦМВ у 8,5 % больных, ВПГ не был выявлен ни у одного больного. У больных ЯК частота ВЭБ-инфекции составила 55 %, у больных БК – 44 %, однако данные различия были статистически не значимыми. У больных ЯК частота ЦМВ составила 5 %, у больных БК – 10 %, эти отличия также не являлись статистически значимыми.

Анализ особенностей клинического течения основного заболевания у лиц, инфицированных ВЭБ, показал, что у больных БК не было выявлено ассоциации ВЭБ-инфекции с наличием внекишечных проявлений ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,8$, OR = 0,9, 95 % CI 0,17–4,56), пенетрирующим ($\chi^2 = 0,1$; $p = 0,7$, OR=1,3, 95 % CI 0,26–7,22) или стенозирующим ($\chi^2 = 0,1$; $p = 0,7$, OR = 0,3, 95 % CI 0,03–4,03) фенотипами заболевания, непрерывным течением БК ($\chi^2 = 1,1$; $p = 0,2$, OR = 0,4, 95 % CI 0,08–2,06), стероидорезистентностью ($\chi^2 = 0,8$; $p = 0,3$, OR = 2,2, 95 % CI 0,39–13,33) и оперативным лечением в анамнезе ($\chi^2 = 0,8$; $p = 0,3$, OR = 2,4, 95 % CI 0,32–13,1). У больных БК с ВЭБ-инфекцией и без ВЭБ-инфекции не наблюдалось статистически значимых различий в количестве (3,5 [2–4] госпитализаций против 2 [2–2] госпитализаций, $p = 0,2$) и частоте (0,3 [0,27–1,03] госпитализаций/год против 0,3 [0,2–0,74] госпитализаций/год, $p = 0,4$) госпитализаций по поводу основного заболевания и в длительности основного заболевания (6,7 [3,5–10,3] года против 6,2 [4,5–9,8] года, $p = 0,7$).

У больных ЯК также не было выявлено ассоциации ВЭБ-инфекции с

наличием внекишечных проявлений ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,8$, OR = 0,8, 95 % CI 0,09–8,07), непрерывным течением ЯК ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,8$, OR = 0,8, 95 % CI 0,09–8,07), тотальным поражением толстой кишки ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,8$, OR = 0,8, 95 % CI 0,09–8,07). У больных ЯК с ВЭБ-инфекцией и без ВЭБ-инфекции не наблюдалось статистически значимых различий в количестве (3 [2–4] госпитализаций против 2 [2–4] госпитализаций, $p = 0,3$) и частоте (0,5 [0,2–0,9] госпитализаций/год против 0,5 [0,2–0,7] госпитализаций/год, $p = 0,8$) госпитализаций по поводу основного заболевания и в длительности основного заболевания (6 [3,4–9,8] лет против 6,2 [3,9–9,8] года, $p = 0,4$).

Индекс массы тела у больных, инфицированных ВЭБ, был выше по сравнению с больными с ЯК без ВЭБ-инфекции (26,14 [22,9–30,2] кг/м² против 21,2 [18,8–22,2] кг/м² $p = 0,037$).

Наблюдалась сильная корреляционная связь между наличием вируса ЭБ и применением стероидов при лечении ЯК ($r = 0,89$, $p = 0,001$) и БК ($r = 0,97$, $p = 0,005$). Больным ЯК и ВЭБ-инфекцией в анамнезе чаще назначали глюкокортикостероиды (1,8 [0–3] курсов против 0 [0–0] курсов, $p = 0,03$), а дозы глюкокортикостероидов были выше (23 [16,5–50] г против 16,8 [6–31,3] г, $p = 0,049$). В то же время, больные, получавшие глюкокортикостероиды в анамнезе в 100 % случаев были инфицированы ВЭБ, тогда как среди больных, не получавших глюкокортикостероиды, частота выявления ВЭБ составляла лишь 30 % ($\chi^2 = 7,4$; $p = 0,007$). У больных БК такого различия не наблюдалось, при этом частота ВЭБ-инфекции у больных БК, не получавших глюкокортикостероиды, составила также 30 %.

Среди больных ЯК и ВЭБ инфекцией стеатогепатоз встречался у 3 больных из 9 больных, у больных ЯК без ВЭБ-инфекции у 2 из 8 больных. Статистически значимых различий в частоте неалкогольного стеатогепатоза между этими группами больных не было. Такая же картина была характерна и для больных БК. В этой группе больных среди инфицированных ВЭБ неалкогольный стеатогепатоз был выявлен у 5 из 15 больных, среди больных без ВЭБ-инфекции стеатогепатоз встречался у 3 из 12 больных.

Статистически значимой взаимосвязи между степенью фиброза печени и наличием ВЭБ-инфекции не было.

3.9 Оценка уровня аммиака капиллярной крови у больных с язвенным колитом и болезнью Крона в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза

Одним из ключевых проявлений функциональной недостаточности печени является гипераммониемия. Данное состояние заслуживает внимания в связи с токсичным действием аммиака на головной мозг, приводящем к развитию печеночной энцефалопатии [32, 113, 123]

Последняя является одним из наиболее грозных осложнений хронических заболеваний печени, поскольку может приводить к развитию комы и наступлению летального исхода [95, 120]. Однако и менее выраженная печеночная энцефалопатия может представлять существенную опасность. В частности минимальная печеночная энцефалопатия, не имеющая ярких клинических проявлений, ухудшает способности к управлению автомобилем и работе с движущимися механизмами [23]. В связи с этим большое значение имеет своевременное выявление гипераммониемии и ее дальнейшая коррекция. При этом проявления печеночной энцефалопатии наиболее характерны для цирроза печени. Однако в последнее время появляются сведения о возможности развития гипераммониемии и печеночной энцефалопатии у больных с заболеваниями печени, в том числе с неалкогольным стеатогепатозом на доцирротической стадии заболевания [15]. Поскольку коморбидная патология печени у больных ВЗК является распространенным явлением, большой интерес представляет изучение частоты гипераммониемии у больных ВЗК с неалкогольным стеатогепатозом.

В настоящей работе у больных БК и ЯК определялся уровень аммиака в капиллярной крови. Статистически значимых различий уровня аммиака у больных ВЗК с неалкогольным стеатогепатозом и без неалкогольного стеатогепатоза не было (медиана уровня аммиака крови 34,5 [10,2–54,7] против

30,8 [4,6–52,6] мкмоль/л, $p = 0,75$). Ни у одного больного не было зафиксировано превышения нормального уровня аммиака капиллярной крови (60 мкмоль/л).

Таким образом, была продемонстрирована частота неалкогольного стеатогепатоза на уровне 48 % у больных ЯК, 51 % у больных БК. Частота неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза в нашем исследовании составила 17 % у больных БК и 6 % у больных ЯК.

Была показана ассоциация неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК с возрастом больного и возрастом дебюта основного заболевания. Неалкогольный стеатогепатоз у больных и с БК, и с ЯК был ассоциирован с возрастом более 40 лет и с неблагоприятными метаболическими факторами, в первую очередь с ожирением, а также с артериальной гипертензией, нарушениями углеводного обмена и дислипидемией.

У больных БК имелись специфические факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом. У больных БК младше 40 лет и нормальным метаболическим профилем неалкогольный стеатогепатоз был ассоциирован с частотой госпитализаций по поводу основного заболевания более 1 раза в год, что не было связано с терапией ВЗК. Также у больных БК неалкогольный стеатогепатоз был ассоциирован с наличием иммунологически обусловленных внекишечных проявлений основного заболевания. У больных БК наличие неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза было ассоциировано с резекцией толстой кишки в анамнезе.

Ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с применением в анамнезе аminosалицилатов, иммуносупрессантов и биологических препаратов отсутствовала, однако отмечалась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с назначаемой дозой некоторых из перечисленных выше препаратов. Больные ЯК без неалкогольного стеатогепатоза получали более высокие дозы пероральных аminosалицилатов из расчета на массу тела, тогда как у больных БК такой ассоциации не наблюдалось.

Больные ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом получали более высокие дозы азатиоприна. У больных БК наличие неалкогольного стеатогепатоза с

синдромом цитолиза было ассоциировано с назначением в анамнезе азатиоприна. Больные БК, получавшие в анамнезе глюкокортикоиды, но не получавшие в дальнейшем азатиоприн, имели больший риск наличия неалкогольного стеатогепатоза.

У больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом, получавших глюкокортикостероиды, доза этих препаратов из расчета на массу тела была ниже, чем у больных без неалкогольного стеатогепатоза. По данным множественной логистической регрессии, у больных ВЗК отмечалась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза с применением глюкокортикостероидов в анамнезе. По результатам однофакторного анализа ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза с назначением глюкокортикоидов в анамнезе наблюдалась только у больных ЯК.

У больных с неалкогольным стеатогепатозом и ВЗК отмечались статистически значимо более высокие уровни АСТ.

Была выявлена ассоциация наличия ВЭБ в слизистой толстой кишки и применения стероидов в анамнезе у больных ЯК. У больных БК, получавших глюкокортикоиды в анамнезе, не наблюдалось значительного повышения частоты ВЭБ-инфекции. Не было выявлено различий в особенностях клинического течения ЯК и БК в зависимости от наличия или отсутствия ВЭБ и ЦМВ-инфекций.

У больных БК и неалкогольным стеатогепатозом, а также у больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза отмечалась более высокая интенсивность боли по шкале ВР опросника SF-36 по сравнению с больными без стеатогепатоза. У больных ВЗК наличие неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза было ассоциировано с более низкими значениями шкалы кишечных проявлений по данным опросника IBDQ. У больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом были более низкие значения шкалы PF.

Фиброз печени был выявлен у 26 % больных неалкогольным стеатогепатозом, проходивших фиброэластометрию печени. Ни у одного из больных не было выявлено значимого фиброза, соответствовавшего 3-4 степеням

по шкале Metavir.

Неинвазивные индексы фиброза печени fib4 и APRI коррелировали с ИМТ и уровнем общего холестерина. Значения неинвазивных индексов фиброза отрицательно коррелировали со значением шкалы кишечных проявлений IBDQ и с суммарными значениями опросника IBDQ.

Уровень аммиака периферической крови не был ассоциирован с наличием неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК и не был связан с особенностями течения ВЗК.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно данным литературы частота неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК широко варьирует и составляет от 1,5 до 55 % [71, 88, 139, 144]. Такой разброс результатов связан с разнообразием методов, применяемых для диагностики неалкогольного стеатогепатоза. Наименьшая частота неалкогольного стеатогепатоза среди больных ВЗК (8,2 %) была зарегистрирована в исследовании, в котором в качестве основного диагностического метода применялись МРТ и КТ [134]. В исследовании С. S. Palumbo и соавт. [139] для диагностики неалкогольного стеатогепатоза применялась фиброэластометрия печени с подсчетом индекса CAP (Controlled Attenuation Parameter). По результатами этого исследования частота неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК составляла 32,8 %. В исследованиях, в которых для диагностики неалкогольного стеатогепатоза применялся ультразвуковой метод, частота этого состояния у больных ВЗК составляла от 5,5–40,8 % [75, 89, 98, 111, 133, 142]. Более низкая частота неалкогольного стеатогепатоза чаще регистрировалась в исследованиях, проводившихся в 90-е годы. В исследованиях, которые проводились после 2000 года, частота неалкогольного стеатогепатоза была наиболее высокой. Это может быть связано как с увеличивающейся частотой неалкогольной жировой болезни печени, так и с повышением чувствительности диагностического оборудования. В настоящем исследовании для диагностики неалкогольного стеатогепатоза также использовался преимущественно ультразвуковой метод. Данные о частоте неалкогольного стеатогепатоза (48 % у больных ЯК, 51 % у больных БК), полученные в данной работе, в целом соответствуют результатам исследований со схожим дизайном. Частота неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза в настоящем исследовании составила 17 % у больных БК и 6 % у больных ЯК. По результатам настоящего исследования среди всех больных ВЗК частота неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза составила 12 %. Работы, в которых оценивался уровень трансаминаз, демонстрируют близкие результаты [98, 130]. Исключением

является исследование A. Sartini, по данным которого повышение уровня трансаминаз было зарегистрировано у 42,3 % больных ВЗК [137]. Более высокая частота синдрома цитолиза в указанном исследовании, возможно, была обусловлена тем, что в исследование включались лишь те больные, которым в анамнезе выполнялась фиброэластометрия печени. Данное исследование, как правило, выполняется больным с уже имеющимся подозрением на наличие фиброза печени, одним из критериев которого являются более высокие значения трансаминаз [116].

В настоящей работе продемонстрирована ассоциация неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК с возрастом больного, а также возрастом дебюта основного заболевания. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях [134].

В нашей работе отмечалась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза у больных ВЗК с возрастом больного. Схожие результаты были получены в исследовании J. K. Yamamoto-Furusho и соавторов [163]. Согласно данным литературы ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с возрастом является типичной для популяции в целом и поэтому не может рассматриваться как специфическая особенность неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК [116].

В настоящей работе была выявлена ассоциация неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК с компонентами метаболического синдрома: ожирением, уровнем ЛПНП и ТГ, сахарным диабетом и артериальной гипертензией. В большинстве работ, посвященных неалкогольному стеатогепатозу, у больных ВЗК также отмечается данная ассоциация [98, 130, 134, 137]. В нашем исследовании у больных ЖК и неалкогольным стеатогепатозом не было выявлено статистически значимой ассоциации синдрома цитолиза с компонентами метаболического синдрома. У больных БК наблюдалась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза с наличием нарушений углеводного обмена, абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией. В проанализированных нами работах, посвященных

неалкогольному стеатогепатозу у больных ВЗК, ассоциация синдрома цитолиза с компонентами метаболического синдрома у больных ВЗК не оценивалась. Ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с компонентами метаболического синдрома отмечается не только у больных ВЗК, но и в общей популяции [30, 35, 38, 116].

Анализ особенностей течения ЯК и БК показал некоторые закономерности, часть из которых выявлена нами впервые.

У больных БК и ЯК с неалкогольным стеатогепатозом дебют основного заболевания происходил в более взрослом возрасте. В работе Т. Bessissow также отмечалась тенденция к более старшему возрасту дебюта основного заболевания у больных с неалкогольным стеатогепатозом [98]. Наиболее вероятно, что данная ассоциация отражает большую частоту неалкогольного стеатогепатоза у больных старшего возраста.

В настоящем исследовании при ЯК отмечалась большая частота неалкогольного стеатогепатоза у больных с непрерывным течением заболевания по сравнению с больными с острым течением. У больных БК неалкогольный стеатогепатоз с синдромом цитолиза также был ассоциирован с непрерывным течением основного заболевания. Схожие результаты продемонстрированы в исследовании Т. Bessissow, по данным которого наличие неалкогольного стеатогепатоза было ассоциировано с активностью ВЗК [98]. Под активным ВЗК в данной работе понималось отсутствие признаков ремиссии основного заболевания в 70 % случаев посещений клиники и более. По нашим данным наличие неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза было ассоциировано с количеством госпитализаций в анамнезе по поводу ВЗК. Ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с частотой госпитализаций более 1 раза в год отмечалась по данным множественной логистической регрессии и у больных БК младше 40 лет с нормальным метаболическим профилем. Поскольку частота госпитализаций является косвенным показателем активности основного заболевания, можно предположить, что наличие неалкогольного стеатогепатоза обусловлено активным воспалительным процессом в кишечнике. Большее

количество госпитализаций у больных неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза может быть связано с препаратами, применяемыми во время стационарного лечения, в первую очередь системными глюкокортикоидами. Однако количество курсов системных глюкокортикоидов в анамнезе у больных с неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза и без неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза статистически значимо не различалось. В других исследованиях частота госпитализаций по поводу ВЗК не оценивалась. В исследовании A. Sartini оценивалось количество обострений ВЗК в год, однако данный показатель не был ассоциирован с повышенным уровнем трансаминаз [137].

В настоящем исследовании наличие неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза было ассоциировано с оперативным лечением по поводу ВЗК в анамнезе. В исследовании T. Bessissow также было продемонстрировано, что оперативное лечение является предиктором неалкогольного стеатогепатоза. Результаты этой работы схожи с результатами, полученными в настоящем исследовании, поскольку в указанной работе для диагностики неалкогольного стеатогепатоза применялись сывороточные маркеры, в первую очередь уровень трансаминаз [98].

В работе A. Sartini была показана ассоциация выраженного стеатогепатоза согласно данным фиброэластометрии с оперативным лечением в анамнезе. Ассоциация повышения трансаминаз с оперативным лечением в анамнезе в работе A. Sartini отсутствовала [137].

В настоящей работе была продемонстрирована ассоциация неалкогольного стеатогепатоза у больных БК с наличием иммунологически обусловленных внекишечных проявлений основного заболевания (таких как артралгии (суставные боли без признаков артрита), артропатия 1 и 2 типов, осевая артропатия, увеит, склерит, эписклерит, афтозный стоматит, узловая эритема и гангренозная пиодермия). Подобный анализ проводился впервые. В других исследованиях, посвященных неалкогольному стеатогепатозу и ВЗК, наличие внекишечных проявлений не оценивалось. Данная ассоциация хорошо

соотносится с гипотезой об иммунологической обусловленности неалкогольного стеатогепатоза и его связью с воспалительным процессом в кишечнике [93, 103, 146, 150].

Данное исследование показало отсутствие ассоциации неалкогольного стеатогепатоза с применением в анамнезе аminosалицилатов, иммуносупрессантов и биологических препаратов. В большинстве других исследований также было продемонстрировано отсутствие ассоциации неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК с применением тех или иных препаратов [98, 137, 134, 139].

В целом же получаемые разными авторами результаты различны. Так в нескольких работах была показана протективная роль анти-ФНО препаратов в отношении развития неалкогольного стеатогепатоза [134, 137]. Противоположные результаты представлены в работе С. Е. McGowan и соавт., в которой описано 7 больных БК и неалкогольным стеатогепатозом, подтвержденным с помощью биопсии печени. Из них 6 больных получали анти-ФНО препараты. Авторы данной работы предполагают, что анти-ФНО терапии может являться фактором риска развития неалкогольного стеатогепатоза. Однако следует учитывать, что в исследовании выборка была небольшой и группа сравнения отсутствовала, в связи с чем данные результаты нужно оценивать с осторожностью [69]. В настоящем исследовании больные получали препараты преимущественно в рамках клинических исследований, в связи с чем антицитокиновая терапия была крайне разнообразной. Ассоциации неалкогольного стеатогепатоза с применением антицитокиновых препаратов выявлено не было.

В то же время впервые было показано, что больные ЯК без неалкогольного стеатогепатоза получали более высокие дозы пероральных аminosалицилатов из расчета на массу тела. Более вероятно, что данный эффект связан с уменьшением активности воспалительного процесса в кишечнике, а не с прямым действием аminosалицилатов на гепатоциты, поскольку у больных БК такой ассоциации не наблюдалось.

Среди больных ВЗК, получавших азатиоприн, больные неалкогольным стеатогепатозом получали более высокие дозы этого препарата. У больных БК наличие неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза также было ассоциировано с назначением в анамнезе азатиоприна. Это явление может быть обусловлено лекарственным повреждением печени азатиоприном [56, 89, 140]. Однако необходимость назначения азатиоприна, как правило, диктуется неэффективностью предыдущей терапии или предшествующим оперативным лечением и может являться косвенным показателем тяжести течения ВЗК [18, 19]. Последнее предположение косвенно подтверждается тем, что применение глюкокортикоидов в анамнезе без дальнейшего назначения азатиоприна у больных БК было ассоциировано с более высоким риском развития неалкогольного стеатогепатоза.

Данные, касающиеся ассоциации неалкогольного стеатогепатоза с применением глюкокортикоидов у больных ВЗК были противоречивыми. Среди больных ВЗК, получавших глюкокортикостероиды, у больных с неалкогольным стеатогепатозом доза этих препаратов из расчета на массу тела была ниже, чем у больных без неалкогольного стеатогепатоза. В связи с этим можно предположить дозозависимый протективный эффект глюкокортикостероидов у больных ВЗК в отношении развития неалкогольного стеатогепатоза. Этот эффект может быть объяснен уменьшением активности воспалительного процесса. Однако по данным множественной логистической регрессии у больных ВЗК отмечалась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза с применением глюкокортикостероидов в анамнезе. При этом по результатам однофакторного анализа ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза с назначением глюкокортикоидов в анамнезе наблюдалась лишь у больных ЯК, но не с БК.

Существуют противоположные точки зрения на проблему влияния глюкокортикостероидов на формирование неалкогольного стеатогепатоза. Метаанализ исследований, посвященных влиянию терапии ВЗК на развитие неалкогольного стеатогепатоза K. Lapidus и соавт., не выявил ассоциации

неалкогольного стеатогепатоза с применением препаратов, используемых для лечения ВЗК [79]. В том числе в большинстве проанализированных работ отсутствовала ассоциация применения азатиоприна и глюкокортикоидов с наличием неалкогольного стеатогепатоза. В одной из работ отмечалась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с применением глюкокортикостероидов на момент исследования [134]. Однако в исследованиях, посвященных данной проблеме, не учитывалась доза применяемых препаратов. Многие авторы отмечают, что глюкокортикостероиды сами могут являться причиной формирования неалкогольного стеатогепатоза [9, 17, 43, 122].

Среди маркеров повреждения гепатоцитов у больных с неалкогольным стеатогепатозом и ВЗК отмечались статистически значимо более высокие уровни АСТ. Такой результат являлся ожидаемым, поскольку уровень АСТ является одним из ключевых маркеров повреждения гепатоцитов и используется при расчете большинства неинвазивных индексов стеатоза и фиброза печени [48, 86, 96].

У больных ЯК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза наблюдался статистически значимо более высокий уровень гемоглобина. Кроме того при сравнении больных БК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза и больных с БК без патологии печени у первых регистрировались высокие максимальные анамнестические значения лейкоцитов и СОЭ, а также более высокий текущий уровень тромбоцитов. Данные различия были выявлены впервые. Других различий в показателях периферической крови, а также в уровне СРБ в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза не было. В других исследованиях оценивалась ассоциация уровня тромбоцитов и СРБ с наличием неалкогольного стеатогепатоза, однако статистически значимой взаимосвязи выявлено не было [98, 134].

Более высокие уровни СОЭ и лейкоцитов у больных БК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза могут отражать взаимосвязь активности системного воспалительного процесса и неалкогольного стеатогепатоза [26, 28, 145].

В настоящей работе впервые исследовалась ассоциация ВЭБ и ЦМВ инфекций с наличием неалкогольного стеатогепатоза. При этом ДНК ВЭБ была выявлена у 56 % больных, ЦМВ у 8,5 % больных, ВПГ не был выявлен ни у одного больного. Мировые данные по частоте выявления перечисленных вирусов в слизистой толстой кишки у больных ВЗК разнятся. Так в исследовании Shimada частота выявления ВЭБ, ЦМВ и ВПГ-1,2 в слизистой толстой кишки составила соответственно 53,7 %, 24,4 % и 0 % [124].

Другое исследование, выполненное Х. Li и соавт., продемонстрировало частоту ВЭБ-инфекции в слизистой толстой кишки на уровне 33,3 % [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. В настоящей работе наблюдалась ассоциация наличия вируса ЭБ и применения глюкокортикостероидов у больных ЯК. Максимальные уровни АЛТ в анамнезе группе больных с ВЭБ-инфекцией были более высокими, однако других данных, свидетельствующих об ассоциации ВЭБ и ЦМВ-инфекции с патологией печени, получено не было. Больные ЯК и ВЭБ-инфекцией в анамнезе имели большее количество курсов лечения глюкокортикоидами, а дозы глюкокортикоидов были выше. Все больные ЯК, получавшие глюкокортикостероиды в анамнезе, были инфицированы ВЭБ, тогда как среди больных, не получавших глюкокортикостероиды ВЭБ, выявлялся лишь в трети случаев. У больных БК такого различия не наблюдалось, при этом частота ВЭБ-инфекции у больных, не получавших глюкокортикоиды, составила также 30 %.

Таким образом, можно заключить, что ВЭБ-инфекция является фактором, ассоциированным с приемом глюкокортикоидов в анамнезе у больных ЯК, но не БК. Причинно-следственные взаимоотношения данной ассоциации еще предстоит установить, однако тот факт, что у больных БК, получавших глюкокортикоиды в анамнезе, не наблюдается значительного повышения частоты ВЭБ-инфекции, позволяет предположить, что глюкокортикостероиды не являются фактором, непосредственно ассоциированным с инфицированием данным вирусом. Это предположение подтверждается результатами вышеупомянутого исследования Х. Li и соавт., в котором было продемонстрировано отсутствие ассоциации

наличия ВЭБ-инфекции с назначением иммуносупрессивной терапии. В связи с этим более вероятно, что наличие ВЭБ инфекции в слизистой оболочке толстой кишки ассоциировано с более тяжелым течением ЯК, требующим назначения глюкокортикостероидов. В исследовании Х. Li показана ассоциация наличия ВЭБ-инфекции в слизистой толстой кишки с более высокой активностью ВЗК [152].

Таким образом, наши результаты показывают отсутствие ассоциации ВЭБ и ЦМВ-инфекции с наличием неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК. Также не было выявлено различий в особенностях клинического течения ЯК и БК в зависимости от наличия или отсутствия данных инфекций. В других работах ассоциация ВЭБ-инфекции с ВЗК, а также неалкогольным стеатогепатозом не изучалась.

В настоящей работе изучались показатели качества жизни у больных ВЗК в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза. Было впервые показано, что у больных БК и неалкогольным стеатогепатозом, а также у больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза отмечалась более высокая интенсивность боли по шкале BP (bodily pain) опросника SF-36 по сравнению с больными без стеатогепатоза. У больных ВЗК наличие неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза было ассоциировано с более низкими значениями шкалы кишечных проявлений по данным опросника IBDQ. В целом у больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом были более низкие значения шкалы PF. Наиболее вероятно, что худшие показатели качества жизни у больных с неалкогольным стеатогепатозом не обусловлены наличием заболевания печени, а являются следствием ассоциации неалкогольного стеатогепатоза с выраженностью воспалительного процесса в кишечнике. Это предположение подтверждается тем, что неалкогольный стеатогепатоз был ассоциирован именно с показателями качества жизни, отражающими активность основного заболевания, в частности со значениями шкалы кишечных проявлений IBDQ, но не с остальными шкалами данного опросника. Кроме того неалкогольный стеатогепатоз был ассоциирован со значениями шкалы

интенсивности боли SF-36 у больных БК, но не с ЯК. Это может быть обусловлено тем, что абдоминальная боль является характерным симптомом и показателем активности именно БК, а не ЯК [18, 19].

Фиброз печени был выявлен у 26 % больных неалкогольным стеатогепатозом, проходивших фиброэластометрию печени. Такая частота фиброза у больных ВЗК соответствует результатам, полученным С. S. Palumbo и соавт. [139]. Ни у одного из больных, проходивших фиброэластометрию печени, не было выявлено значимого фиброза, соответствовавшего 3 и 4 стадиям по шкале Metavir.

Проводилась лабораторная оценка выраженности фиброза печени у больных ЯК и БК. В настоящем исследовании у больных ВЗК отмечалась корреляция неинвазивных индексов фиброза печени fib4 и APRI с ИМТ и с уровнем общего холестерина. Полученные результаты соответствуют данным литературы, согласно которым в качестве предикторов формирования фиброза выступают метаболические факторы, такие как ожирение и диабет [65, 139]. Также значения неинвазивных индексов отрицательно коррелировали со значением шкалы кишечных проявлений IBDQ и с суммарными значениями опросника IBDQ, что может быть обусловлено влиянием активности ВЗК на формирование фиброза печени. Однако в исследовании С. S. Palumbo и соавт. не было продемонстрировано ассоциации фиброза печени с активностью ВЗК [139].

Не было зарегистрировано ассоциации уровня аммиака периферической крови с наличием неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК. Также уровень аммиака не был связан с особенностями течения ВЗК. Данные результаты обусловлены тем, что среди больных, включенных в исследование, отсутствовали больные со значимым фиброзом печени и с клинико-лабораторными проявлениями печеночной недостаточности. На сегодняшний день имеются немногочисленные публикации о возможности наличия гипераммониемии у больных с неалкогольным стеатогепатозом на доцирротической стадии заболевания, но убедительные данные, подтверждающие существование данного явления у больных ВЗК, нами получены не были [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе были изучены частота неалкогольного стеатогепатоза и фиброза печени у больных ЯК и БК, клинические и лабораторные особенности ЯК и БК в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза, а также были проанализированы факторы риска неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК. В настоящей работе впервые были проанализированы перечисленные особенности отдельно у больных ВЗК и ЯК. В исследовании принимали участие больные, включенные в базу данных – «Регистр воспалительных заболеваний кишечника» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» («Регистр хронических воспалительных заболеваний кишечника», свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017620133, дата регистрации 03.02.2017).

Была выявлена частота неалкогольного стеатогепатоза на уровне 48 % у больных ЯК, 51 % у больных БК, что в целом соответствует результатам исследований со схожим дизайном. Частота неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза в настоящем исследовании составила 17 % у больных БК и 6 % у больных ЯК.

Была показана ассоциация неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК с возрастом больного, а также возрастом дебюта основного заболевания. Наиболее тесно неалкогольный стеатогепатоз у больных и с БК, и с ЯК, а также неалкогольный стеатогепатоз с синдромом цитолиза у больных БК были ассоциированы с возрастом более 40 лет и с неблагоприятными метаболическими факторами, в первую очередь с ожирением, а также с артериальной гипертензией, нарушениями углеводного обмена и дислипидемией.

Была выявлена ассоциация наличия неалкогольного стеатогепатоза с

синдромом цитолиза с особенностями клинического течения ЯК и БК. У больных ЯК и БК и неалкогольным стеатогепатозом дебют ВЗК заболевания приходился на более старший возраст, у больных ЯК имелась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с непрерывным характером течения основного заболевания. Показана ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза с оперативным лечением по поводу ВЗК в анамнезе.

У больных БК имелись специфические факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом. Так у больных БК младше 40 лет и нормальным метаболическим профилем неалкогольный стеатогепатоз был ассоциирован с частотой госпитализаций по поводу основного заболевания более 1 раза в год, что не было связано с терапией ВЗК. Также у больных БК наличие неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза было ассоциировано с резекцией толстой кишки в анамнезе. Неалкогольный стеатогепатоз больных БК был ассоциирован с наличием иммунологически обусловленных внекишечных проявлений основного заболевания.

Показано отсутствие ассоциации неалкогольного стеатогепатоза с применением в анамнезе аminosалицилатов, иммуносупрессантов и биологических препаратов, однако отмечалась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с назначаемой дозой некоторых перечисленных выше препаратов. Больные ЯК без неалкогольного стеатогепатоза получали более высокие дозы пероральных аminosалицилатов из расчета на массу тела, тогда как у больных БК такой ассоциации не наблюдалось.

Больные ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом получали более высокие дозы азатиоприна. У больных БК наличие неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза было ассоциировано с назначением в анамнезе азатиоприна. Больные БК, получавшие в анамнезе глюкокортикоиды, но не получавшие в дальнейшем азатиоприн, имели больший риск наличия неалкогольного стеатогепатоза.

У больных ВЗК, получавших глюкокортикостероиды, у больных с неалкогольным стеатогепатозом доза этих препаратов из расчета на массу тела

была ниже, чем у больных без неалкогольного стеатогепатоза. Однако по данным множественной логистической регрессии у больных ВЗК отмечалась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза с применением глюкокортикостероидов в анамнезе. По результатам однофакторного анализа ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза с назначением глюкокортикоидов в анамнезе наблюдалась у больных ЯК.

У больных с неалкогольным стеатогепатозом и ВЗК отмечались статистически значимо более высокие уровни АСТ. Другие маркеры повреждения гепатоцитов у больных ВЗК не были ассоциированы с неалкогольным стеатогепатозом.

У больных ЯК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза наблюдался статистически значимо более высокий уровень гемоглобина. У больных БК с неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза наблюдался более высокий максимальный уровень лейкоцитов в анамнезе по сравнению с больными без неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза, а также более высокие максимальные анамнестические значения СОЭ по сравнению с больными БК без патологии печени. Других различий в показателях общего анализа крови, а также в уровне СРБ в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза не было.

У больных ВЗК и ВЭБ-инфекцией отмечались более высокие уровни АЛТ. Других данных, свидетельствующих об ассоциации ВЭБ-инфекции с патологией печени, получено не было. Была выявлена ассоциация наличия ВЭБ в слизистой толстой кишки и применения стероидов в анамнезе у больных ЯК. У больных БК, получавших глюкокортикоиды в анамнезе, не наблюдалось значительного повышения частоты ВЭБ-инфекции.

Не было выявлено различий в особенностях клинического течения ЯК и БК в зависимости от наличия или отсутствия ВЭБ и ЦМВ-инфекций.

У больных БК и неалкогольным стеатогепатозом, а также у больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза отмечалась более высокая интенсивность боли по шкале ВР опросника SF-36 по сравнению с больными без

стеатогепатоза. У больных ВЗК наличие неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза было ассоциировано с более низкими значениями шкалы кишечных проявлений по данным опросника IBDQ. У больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом были более низкие значения шкалы PF.

Фиброз печени был выявлен у 26 % больных неалкогольным стеатогепатозом, проходивших фиброэластометрию печени. Такая частота фиброза у больных ВЗК соответствует результатам, полученным Palumbo и соавт. Ни у одного из больных не было выявлено значимого фиброза, соответствовавшего 3 и 4 стадиям по шкале Metavir.

Неинвазивные индексы фиброза печени fib4 и APRI коррелировали с ИМТ и уровнем общего холестерина. Значения неинвазивных индексов фиброза отрицательно коррелировали со значением шкалы кишечных проявлений IBDQ и с суммарными значениями опросника IBDQ.

Уровень аммиака периферической крови не был ассоциирован с наличием неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК и не был связан с особенностями течения ВЗК.

ВЫВОДЫ

1. Частота неалкогольного стеатогепатоза у больных ЯК и БК статистически значимо не различается и составляет соответственно 47 % и 51 %.

2. Основными факторами, ассоциированными с наличием неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК, являются возраст старше 40 лет (OR 7,0, 95 % CI 3,1–15,5, $p < 0,0001$) и проявления метаболического синдрома: абдоминальный тип ожирения (OR 11,8, 95 % CI 1,4–97,9, $p = 0,0001$), артериальная гипертензия (OR 9,5, 95 % CI 3,5–25,9, $p = 0,0001$), нарушения углеводного обмена (OR 10,9, 95 % CI 1,3–90,6, $p = 0,001$).

3. Факторами риска наличия неалкогольного стеатогепатоза у больных БК являются наличие хотя бы одного внекишечного проявления основного заболевания (OR 3,3, 95 % CI 1,09–10,11, $p = 0,03$) и частота госпитализаций по поводу БК более 1 раза в год для больных младше 40 лет без метаболических факторов (OR 40,0, 95 % CI 2,8–554,7, $p = 0,001$). Факторами риска наличия неалкогольного стеатогепатоза у больных ЯК является применение пероральных аminosалицилатов в дозе менее 40 мг/кг массы тела (OR 4,3, 95 % CI 1,26–16,6, $p = 0,015$).

4. Частота синдрома цитолиза составляет 36 % у больных БК и 14 % у больных ЯК среди больных неалкогольным стеатогепатозом ($p > 0,05$). Неалкогольный стеатогепатоз с синдромом цитолиза у больных БК ассоциирован с непрерывным течением основного заболевания (OR 10,5; 95 % CI 1,2–89,6, $p = 0,01$), резекцией толстой кишки в анамнезе (OR 9; 95 % CI 1,2–62,6, $p = 0,001$), приемом азатиоприна (OR 5,5; 95 % CI 0,9–31,2, $p = 0,03$). Применение глюкокортикоидов в анамнезе является единственным фактором, ассоциированным с наличием неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза у больных ЯК ($p = 0,03$).

5. Фиброз печени 1 и 2 стадии по Metavir диагностирован у 26 % больных ВЗК с неалкогольным стеатогепатозом и коррелирует положительно с ИМТ ($r = 0,3$, $p = 0,03$) и отрицательно с показателями качества жизни опросника

IBDQ как по шкале «кишечных проявлений» ($r = -0,37$, $p = 0,04$), так и по суммарному значению ($r = -0,5$, $p = 0,04$).

6. У больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом отмечаются более низкие значения шкалы «физическое функционирование» по сравнению с больными без стеатогепатоза ($p = 0,03$). У больных БК с неалкогольным стеатогепатозом отмечаются также более низкие значения шкалы «интенсивность боли» опросника SF-36 по сравнению с больными без стеатогепатоза ($p = 0,03$).

7. Наличие вирусов Эпштейна-Барр и цитомегаловируса в слизистой оболочке толстой кишки не ассоциировано с наличием неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК.

8. Уровень аммиака капиллярной крови у больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом не выходит за пределы референсных значений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Среди больных ВЗК следует выделять следующие группы риска по наличию неалкогольного стеатогепатоза: больные ЯК или БК с компонентами метаболического синдрома; больные БК, перенесшие оперативное лечение в анамнезе, имеющие внекишечные проявления основного заболевания, а также с непрерывным течением БК; больные БК младше 40 лет без артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений углеводного обмена и абдоминального ожирения, проходящие стационарное лечение по поводу основного заболевания более 1 раза в год. Необходимо проводить скрининг наличия неалкогольного стеатогепатоза в этих группах больных. Учитывая отсутствие среди больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом лиц с выраженным фиброзом печени, медикаментозная терапия неалкогольного стеатогепатоза у больных ЯК и БК не является необходимой.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
БК	– болезнь Крона
ВЗК	– воспалительные заболевания кишечника
ГГТП	– гаммаглутамилтранспептидаза
ИЛ	– интерлейкин
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
ТГ	– триглицериды
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЯК	– язвенный колит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – С. 1–112.
2. Батюшин, М. М. Регуляторная роль хемерина в процессах воспаления и ремоделирования. Перспективы ее изучения при патологии почек / М. М. Батюшин, А. В. Пасечник, В. А. Чистяков // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2013. – Т. 4. – С. 4–9.
3. Белоусова, Е. А. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона (2013) / Е. А. Белоусова // Фарматека. – 2013. – Т. 267, № 14. – С. 34–43.
4. Беялов, Ф. И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности / Ф. И. Беялов. – Иркутск : РИО ИГИУВ, 2011. – 305 с.
5. Беялов, Ф. И. Психические расстройства в практике терапевта / Ф. И. Беялов. – Иркутск : РИО ИГМАПО, 2014. – 327 с.
6. Болезнь Крона и адгезивно-инвазивные *Escherichia coli*: патогенетические параллели / И. В. Маев [и др.] // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 12. – С. 40–43.
7. Воспалительные заболевания кишечника и коморбидные психические расстройства / Л. В. Ромасенко [и др.] // Российский психиатрический журнал. – 2017. – № 6. – С. 40–44.
8. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем / А. В. Ткачев [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – Т. 58, №3. – С. 17–22.
9. Галимова, С. Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1). / С. Ф. Галимова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 22, № 3. – С. 38–48.
10. Гасанова, Е. В. Коморбидное течение неалкогольной жировой болезни печени и воспалительных заболеваний кишечника / Е. В. Гасанова, О. Н. Барна, В. С. Пехенько // Мистецтво лікування. – 2016. – Т. 133–134, № 7–8. – С. 43–47.

11. Гржибовский, А. М. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов // Наука и здравоохранение. – 2015. – № 2. – С. 5–18.
12. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: российские рекомендации РМОАГ и ВНОК / И. Е. Чазова [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
13. Динамика заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в Московской области / Е. А. Белоусова [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2011. – № 2-3. – С. М8–М8а.
14. Заболевания сердечно-сосудистой системы и воспалительные заболевания кишечника: коморбидность или полиморбидность? / О. В. Хлынова [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34, № 2. – С. 94–102.
15. Ильченко, Л. Ю. Гипераммониемия у больных на доцирротической стадии; клиническая реальность? / Л. Ю. Ильченко, И. Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – № 3. – С. 186–193.
16. Инфликсимаб при язвенном колите: обзор исследований и собственные результаты / Е. А. Белоусова [и др.] // Фарматека. – 2011. – № 2. – С. 72–77.
17. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В. Т. Ивашкин [и др.] // Гепатология. – 2016. – № 2. – С. 24–42.
18. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона / В. Т. Ивашкин [и др.] // Колопроктология. – 2017. – № 2. – С. 7–29.
19. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита / В. Т. Ивашкин [и др.] // Колопроктология. – 2017. – № 1. – С. 6–30.

20. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2019 – Т. 18, № 1. – С. 5–66.
21. Коморбидный пациент в гастроэнтерологии: индивидуальный подход / И. Г. Бакулин [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 65–69.
22. Ливзан, М. А., Прогностические факторы течения язвенного колита. / М. А. Ливзан, М. А. Макейкина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 8. – С. 17–23.
23. Лопаткина, Т. Н. Печеночная энцефалопатия в реальной клинической практике: диагностика и принципы лечения / Т. Н. Лопаткина, Е. Л. Танащук // Медицинский совет. – 2013. – № 1. – С. 32–37.
24. Маски воспалительных заболеваний кишечника / Е. В. Максимова [и др.] // Научный руководитель. – 2016. – Т. 17, № 5. – С. 65–77.
25. Михайлова, З. Ф. Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и патологии бронхолегочной системы / З. Ф. Михайлова, А. Э. Лычкова, А. М. Пузиков // Доктор.ру. – Т. 103, № 2-2. – С. 56–57.
26. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультисистемное заболевание / М. Е. Стаценко [и др.] // Вестник волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 85, № 2. – С. 8–14.
27. Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц с абдоминальным типом ожирения / М. А. Ливзан [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2014. – Т. 3, № 4. – С. 8–14.
28. Новые подходы к лечению хронического системного воспаления и синдрома инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени / В. Б. Гриневич [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 5. – С. 298–304.
29. Нургазизова, А. К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность» / А. К. Нургазизова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 2. – С. 292–296.

30. Ожирение и болезни органов пищеварения / М. Ф. Осипенко [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 35–38.
31. Особенности состава микробиоты кишечника у пациентов с алкогольным циррозом печени / Н. В. Шаликиани [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 12. – С. 59–65.
32. Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита / М. Ф. Осипенко [и др.] // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2010. – № 1. – С. 35–38.
33. Парфенов, А. И. Воспалительные заболевания кишечника в XXI веке. / А. И. Парфенов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 3. – С. 3–6.
34. Прогностическая модель неинвазивной оценки формирования и прогрессирования фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Т. С. Кролевец [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3. – С. 74.
35. Расстройства пищевого поведения в свете клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени / И. В. Маев [и др.] // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 8. – С. 59–63.
36. Регистр воспалительных заболеваний кишечника в г. Новосибирске: итоги-2016 / М. Ф. Осипенко [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2017. – Т. 37, № 1. – С. 61–67.
37. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями / И. Е. Чазова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 3–57.
38. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности / И. Г. Бакулин [и др.] // Терапевтический архив. – 2017 – Т. 89, № 2. – С. 59–65.
39. Сахарный диабет и новый взгляд на проблему: от стеатоза к фиброзу печени / И. Г. Бакулин [и др.] // Доктор.Ру. – 2016. –

Т. 127, № 10. – С. 16–22.

40. Трудности морфологической диагностики воспалительных заболеваний кишечника на материале эндоскопических биопсий у детей / А. С. Тертычный [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 1. – С. 48–52.

41. Холестатические поражения печени у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (по результатам анализа регистра больных в Новосибирске) / Ю. А. Кулыгина [и др.] // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16, № 8. – С. 60–62.

42. Хронические воспалительные заболевания кишечника и полиморбидность / О. Л. Армякина [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – № 7. – С. 42–47.

43. Хурса, Р. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение и возможности объективной оценки его эффективности в амбулаторной практике / Р. В. Хурса, И. Л. Месникова, Е. В. Яковлева // Медицинские новости. – 2014. – № 5. – С. 51–57.

44. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра / О. В. Князев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017 – Т. 3, № 139. – С. 4–12.

45. Яхин, К. К. Качество жизни и клинико-психологические особенности больных воспалительными заболеваниями кишечника / К. К. Яхин, Д. И. Абдулганиева, Е. С. Бодрягина // Психические расстройства в общей медицине. – 2014. – № 2. – С. 14–19.

46. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management / F. Gomollon [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. – 2017. – Vol. 11, №.1. – P. 3–25.

47. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease / G. Guyatt [et al.] // Gastroenterology. – 1989. – Vol. 96. – P. 804–810.

48. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / C. T. Wai [et al.] // Hepatology. – 2003. –

Vol. 38. – P. 518–526.

49. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease / F. D. Mendes [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 102. – P. 344–350.

50. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease / S. Stojšavljevic [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, № 48. – P. 18070–18091.

51. Adipokines and Their Role in Intestinal Inflammation / C. Weidinger [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9, № 1974. – P. 1–7.

52. Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: a case-control study / D. Laharie [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2010. – Vol. 53, № 6. – P. 1035–1040.

53. Association between white blood cell count and non-alcoholic fatty liver disease in urban Han Chinese: a prospective cohort study [Electronic source] / S. Wang [et al.] // *British Medical Journal Open*. – 2016. – Vol. 6. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4893843/>

54. Associations between white blood cell count and the development of incidental nonalcoholic fatty liver disease [Electronic source] / E. C. Goh [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2016. – Vol. 2016. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2016/7653689/>

55. AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care / K. A. Bradley [et al.] // *Alcoholism Clinical and Experimental Research*. – 2007. – Vol. 31. – P. 1208–1217.

56. Azathioprine and 6-Mercaptopurine-induced Liver Injury: Clinical Features and Outcomes / E. S. Björnsson [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 51, № 1. – P. 63–69.

57. Bell, B. P. The epidemiology of newly diagnosed chronic liver disease in gastroenterology practices in the United States: results from population-based surveillance / B. P. Bell, M. M. Manos, A. Zaman // *American Journal of*

Gastroenterology. – 2008. – Vol. 103, № 11. – P. 2727–2736.

58. Bellentani, S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani // *Liver International*. – 2017. – Vol. 37, № 1. – P. 81–84.

59. Beuselinck, K. Automated extraction of viral-pathogen RNA and DNA for high-throughput quantitative real-time PCR / K. Beuselinck, van Ranst M., van Eldere J. // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2005. – Vol. 43, № 11. – P. 5541–5546.

60. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with nonalcoholic steatohepatitis / M. Malaguarnera [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2012. – Vol. 57. – P. 545–553.

61. Boonstra, K. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review / K. Boonstra, U. Beuers, C. Y. Ponsioen // *Journal of Hepatology*. – 2012. – Vol. 56. – P. 1181–1188.

62. Bryant, R. V. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: Gains in Adiposity despite High Prevalence of Myopenia and Osteopenia / R. V. Bryant, C. G. Schultz, S. Ooi // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, № 9. – P. 1–17.

63. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018 / A. F. Peery [et al.] // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, № 1. – P. 254–272.

64. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies / L. Pimpin [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2018. – Vol. 69, № 3. – P. 718–735.

65. Carr, R. M. Intestinal inflammation does not predict nonalcoholic fatty liver disease severity in inflammatory bowel disease patients / R. M. Carr, A. Patel, H. Bownik // *Digestive Diseases and Sciences* – 2017. – Vol. 2, № 5. – P. 1354–1361.

66. Castéra, L. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C / L. Castéra, J. Vergniol, J. Foucher // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128, № 2. – P. 343–350.

67. Chandok, N. Management of primary sclerosing cholangitis: conventions and controversies / N. Chandok, G. M. Hirschfield // *Canadian Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 26. – P. 261–268.

68. Changes in liver biochemistry during methotrexate use for inflammatory bowel disease / M. R. Fournier [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 105, № 7. – P. 1620–1626.
69. Changing shape of disease: nonalcoholic fatty liver disease in Crohn's disease-a case series and review of the literature / C. E. McGowan [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2012. – Vol. 18, №1. – P. 49–54.
70. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease / B. J. Perumpail [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 23, № 47. – P. 8263–8276.
71. Co-existence of non-alcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: A review article / C. Y. Chao [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22, № 34. – P. 7727–7734.
72. Creeping Fat Assessed by Small Bowel MRI Is Linked to Bowel Damage and Abdominal Surgery in Crohn's Disease / P. Althoff [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2018. – Vol. 64, № 1. – P. 204–212.
73. Creeping fat in patients with ileo-colonic Crohn's disease correlates with disease activity and severity of inflammation: A preliminary study using energy spectral computed tomography / Q. Feng [et al.] // *Journal of Digestive Diseases*. – 2018. – Vol. 19, №8. – P. 475–484.
74. Crohn, B. B. Regional ileitis, a pathologic and clinical entity / B. B. Crohn, L. Ginzburg, G. D. Oppenheimer // *Journal of American Medical Association*. – 1932. – Vol. 99. – P. 1323–1329.
75. De Fazio, C. Detection of liver involvement in inflammatory bowel disease by abdominal ultrasound scan / C. De Fazio, G. Torgano, R. De Franchis // *International Journal of Clinical & Laboratory Research*. – 1992. – Vol. 21, № 4. – P. 314–317.
76. Development and Validation of Diagnostic Criteria for IBD Subtypes Including IBD-unclassified in Children: a Multicentre Study From the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN / L. Birimberg-Schwartz [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2017. – Vol. 11, № 9. – P. 1078–1084.
77. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis / R. Chapman

[et al.] // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – P. 660–678.

78. Disparate CD4⁺ lamina propria lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN- γ , whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5 / I. J. Fuss [et al.] // *The journal of immunology*. – 1996. – Vol. 157 – P. 1261–1270.

79. Effects of inflammatory bowel disease treatment on the risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis / K. Lapumnuaypola [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2018. – Vol. 30, № 8. – P. 854–860.

80. Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: Results of a pilot study / C. Daubioul [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2005. – Vol. 59. – P. 723–726.

81. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases / J. Cosnes [et al.] // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140, № 6. – P. 1785–1794.

82. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicenter study / C. Gheorghe [et al.] // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2004. — Vol. 16. — P. 1153–1159.

83. Evolution of the incidence of inflammatory bowel disease in Southern Spain / D. Chaaro Benallal [et al.] // *Revista espanola de enfermedades digestivas*. – 2017. – Vol. 109, № 11. – P. 757–760.

84. Fan, J. G. New trends on obesity and NAFLD in Asia. / J. G. Fan, S. U. Kim, V. W. Wong // *Journal of Hepatology*. – 2017. – Vol. 67, № 4. – P. 862–873.

85. Fat-wrapping in Crohn's disease: pathological basis and relevance to surgical practice / A. L. Sheehan [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 1992. – Vol. 79, № 90. – P. 955–958.

86. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest / A. Vallet-Pichard [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 32–36.

87. Fiocchi, C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: Where are we? / C. Fiocchi // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 12–18.

88. Fousekis, F. S. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review / F. S. Fousekis, V. I. Theopistos, K. H. Katsanos // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2018. – Vol. 11, № 2. – P. 83–94.
89. Frequency of Hepatobiliary Manifestations and Concomitant Liver Disease in Inflammatory Bowel Disease Patients [Electronic source] / J. Silva [et al.] // *Biomed Research International*. – 2019. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6374878/>
90. Golabi, P. Prevalence and long-term outcomes of non-alcoholic fatty liver disease among elderly individuals from the United States / P. Golabi, J. Paik, R. Reddy // *BMC Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1–8.
91. Gut Microbiota as a Driver of Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease [Electronic resource] / S. Bibbò [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2018 – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29563854>
92. Hahn, L. Drug induced-hepatotoxicity with concurrent use of adalimumab and mesalamine for the treatment of Crohn's disease / L. Hahn, D. Asmussen, J. Benson // *Gastroenterology & Hepatology: Open Access*. – 2015. – Vol. 2, № 2. – P. 1–4.
93. Has the mesenteric tissue an inflammatory role in Crohn's disease (CD)? / P. Desreumaux [et al.] // *Digestion*. – 1998. – Vol. 59, № 3. – P. 751–757.
94. Health-related quality of life outcomes and economic burden of inflammatory bowel disease in Japan / K. Yamabe [et al.] // *Clinicoeconomics and Outcomes Research*. – 2019. – Vol. 11. – P. 221–232.
95. Hepatic encephalopathy: a critical current review / A. Hadjihambi [et al.] // *Hepatology International*. – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 135–147.
96. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease / J. H. Lee [et al.] // *Digestive & Liver Disease*. – 2010. – Vol. 42. – P. 503–508.
97. Impact of abdominal visceral adipose tissue on disease outcome in pediatric Crohn's disease / V. Uko [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2014. – Vol. 20, №12. – P. 2286–2291.

98. Incidence and predictors of nonalcoholic fatty liver disease by serum biomarkers in patients with inflammatory bowel disease / T. Bessissow [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2016. – Vol. 22 – P. 1937–1944.
99. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC – IBD) / S. Shivananda [et al.] // *Gut*. – 1996. – Vol. 39. – P. 690–697.
100. Incidence of inflammatory bowel disease by race and ethnicity in a population-based inception cohort from 1970 through 2010 [Electronic resource] / S. Aniwaniwa [et al.] // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2019. – Vol.12. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6376543/>
101. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease / L. Miele [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49, № 6. – P. 1877–1887.
102. Infliximab reverses steatosis and improves insulin signal transduction in liver of rats fed a high-fat diet / R. Barbuio [et al.] // *Journal endocrinology*. – 2007. – Vol. 194. – P. 539–550.
103. Innate Immunity and Inflammation in NAFLD/NASH / M. Arrese [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2016. – Vol. 61, № 5. – P. 1294–1303.
104. Kaplan, G. G. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatorybowel disease in the UK and China / G. G. Kaplan, S. C. Ng // *Lancet Gastroenterology and Hepatology*. – 2016. – Vol. 1, № 4. – P. 307–316.
105. Karlsen, T. H. Update on primary sclerosing cholangitis / T. H. Karlsen, E. Schrumpf, K. M. Boberg // *Digestive and Liver Disease*. – 2010. – Vol. 42. – P. 390–400.
106. Khokhar, O. S., Hepatotoxicity of agents used in the management of inflammatory bowel disease / O. S. Khokhar, J. H. Lewis // *Digestive Diseases*. – 2010. – Vol. 28. – P. 508–518.
107. Kirsner, J. B. Historical review: the historical basis of the idiopathic

inflammatory bowel disease / J. B. Kirsner // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 1995. – Vol. 1 – P. 2–26.

108. Klaus, J. Small intestinal bacterial overgrowth mimicking acute fare as a pitfall in patients with Crohn's Disease / J. Klaus, U. Spaniol, G. Adler // *BMC Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 9. – P. 61.

109. Levels of serum hyaluronic acid, TNF-alpha and IL-8 in patients with nonalcoholic steatohepatitis / I. H. Bahcecioglu [et al] // *Hepatogastroenterology*. – 2005. – Vol. 52. – P. 1549–1553.

110. Liver Complications in Inflammatory Bowel Diseases / V. Wieser [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2013. – Vol. 31. – P. 233–238.

111. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients / J. P. Gisbert [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2007. – Vol. 13. – P. 1106–1114.

112. Liver steatosis is a risk factor for hepatotoxicity in patients with inflammatory bowel disease under immunosuppressive treatment / T. Schröder [et al.] // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – Vol. 27, № 6. – P. 698–704.

113. Lockwood A.H. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy / A. H. Lockwood // *Metabolic Brain Disease*. – 2004. – Vol. 19, №3-4. – P. 345–349.

114. Loftus E.V. Jr. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review / E. V. Loftus Jr., P. Schoenfeld, W. J. Sandborn // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2002. – Vol. 16, № 1. – P. 51–60.

115. Mantzaris, G. J. Thiopurines and methotrexate use in IBD patients in a biologic era / G. J. Mantzaris // *Current Treatment Options in Gastroenterology*. – 2017. – Vol.5. – P. 84–104.

116. Marchesini, G. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / G. Marchesini, C. P. Day, J. F. Dufour // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 64. – P. 1388–1402.

117. M'Koma, A. E. Inflammatory bowel disease: an expanding global health

problem. / A. E. M'Koma // Clinical medicine insights: Gastroenterology. – 2013. – Vol. 6. – P. 33–47.

118. Mokhtari, Z. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, the Gut Microbiome, and Diet / Z. Mokhtari, D. L. Gibson, A. Hekmatdoost // Advances in Nutrition. – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 240–252.

119. Moran, G. W. The increasing weight of Crohn's disease subjects in clinical trials: a hypothesis-generating time-trend analysis / G. E. Moran, M. F. Dubeau, G. G. Kaplan // Inflammatory Bowel Diseases. – 2013. – Vol. 19, № 13. – P. 2949–2956.

120. Ninan, J. Ammonia Levels and Hepatic Encephalopathy in Patients with Known Chronic Liver Disease / J. Ninan, L. Feldman // Journal of Hospital Medicine. – 2017. – Vol. 12, №8. – P. 659–661.

121. Niv, Y. Epidemiology of ulcerative colitis in Israel: a survey of Israeli kibbutz settlements / Y. Niv, G. Abuksis, G. M. Fraser // American Journal of Gastroenterology. – 2000. – Vol. 95. – P. 693–698.

122. Palgova, L. K. Genetic factors of NAFLD pathogenesis: fundamental and clinical issues. Are there are ways for decision / L. K. Palgova // Consilium medicum. Gastroenterology. – 2014. – Vol. 1. – P. 18–23.

123. Parekh, P. J. Ammonia and Its Role in the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy / P. J. Parekh, L. A. Balart // Clinics of Liver Disease. – 2015. – Vol. 19, № 3. – P. 529–537.

124. PCR detection of human herpesviruses in colonic mucosa of individuals with inflammatory bowel disease: Comparison with individuals with immunocompetency and HIV infection [Electronic source] / T. Shimada [et al.] // PLoS One. – 2017. – vol. 2, № 9. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5597220/>

125. Perdigoto, R. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis / R. Perdigoto, H. A. Carpenter, A. J. Czaja // Journal of Hepatology. – 1992. – Vol. 14, № 2-3. – P. 325–331.

126. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease / M. C. Dubinsky [et al.] // Gastroenterology. –

2000. – Vol. 118, № 4. – P. 705–713.

127. Phenotypic and functional features of human Th17 cells / F. Annunziato [et al.] // *Journal of experimental medicine*. – 2007. – Vol. 204. – P. 1849–1861.

128. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity / G. Charrière [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – Vol. 278, № 11. – P. 9850–9855.

129. Prevalence of metabolic syndrome is comparable between inflammatory bowel disease patients and the general population / N. Masakazu [et al.] // *Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 45. – P. 1008–1013.

130. Principi, M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Risk Factors / M. Principi, A. Iannone, G. Losurdo // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2018. – Vol. 24, № 7. – P. 1589–1596.

131. Restellini, S. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases / S. Restellini, O. Chazouillères, J. L. Frossard // *Liver International*. – 2017. – Vol. 37, № 4. – P. 475–489.

132. Review article: prevention and management of hepatitis B and C infection in patients with inflammatory bowel disease / J. P. Gisbert [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2011. – Vol. 33, № 6. – P. 619–633.

133. Riegler, G. Hepatobiliary alterations in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study / G. Riegler, R. D'Incà, G. C. Sturniolo // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 33, № 1. – P. 93–98.

134. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease / A. Sourianarayanan [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2013. – Vol. 7. – P. 279–285.

135. Russel, M. G. Changes in the incidence of inflammatory bowel disease: what does it mean? / M. G. Russel // *European Journal of Internal Medicine*. – 2000. – Vol. 11, № 4. – P. 191–196.

136. Saich, R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease / R. Saich, R. Chapman // *World Journal of Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 331–337.

137. Sartini, A. Non-alcoholic fatty liver disease phenotypes in patients with inflammatory bowel disease / A. Sartini, S. Gitto, M. Bianchini // *Cell Death and Disease*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1–8.
138. Schaffler, A. Creeping fat in Crohn's disease: travelling in a creeper lane of research? / A. Schaffler, H. Herfarth // *Gut*. – 2005. – Vol. 54. – P. 742–744.
139. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Inflammatory Bowel Diseases: A Cohort Study Using Transient Elastography / C. S. Palumbo [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2018. – Vol. 0. – P. 1–10.
140. Severe cholestasis due to azathioprine in Behcet's disease [Electronic source] / K. Gisi [et al.] // *BMJ Case Reports*. – 2019 – Vol. 12, № 3. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Severe+cholestasis+due+to+azathioprine+in+Behcet%27s+disease>
141. Small intestinal bacterial overgrowth and orocecal transit time in patients of inflammatory bowel disease / S. V. Rana [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. 2013. – Vol. 58. – P. 2594–2598.
142. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center / S. Bargiggia [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 36, № 5. – P. 417–420.
143. Synbiotic supplementation in lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial / F. Mofidi [et al.] // *British Journal of Nutrition*. – 2017. – Vol. 117, № 5. – P. 662–668.
144. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease / E. Gizard [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2014. – Vol. 40. – P. 3–15.
145. Targher, G. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease / G. Targher, C. Day, E. Bonora // *The New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 363. – P. 1341–1350.
146. T-cell composition in ileal and colonic creeping fat - separating ileal from colonic Crohn's disease / L. I. Kredel [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. 79–91.

147. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease / M. Harbord [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2016. – Vol. 10. – P. 239–254.

148. The Impact of Obesity on the Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis / Q. Hu [et al.] // *Medical science monitor*. – 2017. – Vol. 29, № 3. – P. 2599–2606.

149. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study / C. N. Bernstein [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 96. – P. 1116–1122.

150. The role of obesity in inflammatory bowel disease / R. Kreuter [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*. – 2018. – Vol. 1865, № 1. – P. 63–72.

151. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor α in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis / A. J. Wigg [et al.] // *Gut*. – 2001. – Vol. 48, № 2. – P. 206–211.

152. The Status of Epstein-Barr Virus Infection in Intestinal Mucosa of Chinese Patients with Inflammatory Bowel Disease / Li X. [et al.] // *Digestion*. – 2019. - Vol. 99, № 2. - P. 126-132.

153. Thiopurine therapy in inflammatory bowel disease patients: analyses of two 8-year intercept cohorts / B. Jharap [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2010. – Vol. 16. – P.1541–1549.

154. Tilg, H. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease / H. Tilg, A. R. Moschen // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2008. – Vol. 19, №. 10. – P. 371–379.

155. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology / M. S. Silverberg [et al.] // *Canadian Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 19, Suppl. A. – P. 5–36.

156. Visceral Adipose Tissue Is Associated With Stricturing Crohn's Disease Behavior, Fecal Calprotectin, and Quality of Life / R. V. Bryant [et al.] // *Inflammatory*

Bowel Diseases. – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 592–600.

157. Visceral fat area is associated with a high risk for early postoperative recurrence in Crohn's disease / Y. Li [et al.] // *Colorectal Disease*. – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 225–234.

158. Ware, J. E. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection / J. E. Ware, C. D. Sherbourne // *Medical Care*. – 1992. – Vol. 30. – P. 473–483.

159. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. – 1997. – Geneva : WHO.

160. World Health Organization. Definition, Diagnosis, and Classification of diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of diabetes Mellitus. Geneva, World Health Organization. – 1999.

161. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies / S. C. Ng [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 390, № 10114. – P. 2769–2778.

162. Xiaofa Q. Etiology of inflammatory bowel disease: A unified hypothesis / Q. Xiaofa // *World Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 18, № 15. – P. 1708–1722.

163. Yamamoto-Furusho, J. K. Prevalence and factors associated with the presence of abnormal function liver tests in patients with ulcerative colitis / J. K. Yamamoto-Furusho, M. Sánchez-Osorio, M. Uribe // *Annals of Hepatology*. – 2010. – Vol. 9, № 4. – P. 397–401.

164. Yu Y. R. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes / Y. R. Yu, J. R. Rodriguez // *Seminars in Pediatric Surgery*. – 2017. – Vol. 26, № 6. – P. 349–355.

165. Zigmond, A. S. The Hospital Anxiety and Depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1983. – Vol. 67. – P. 361–370.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Таблица 1 – Категории массы тела по классификации Всемирной организации здравоохранения	С. 32
2.	Таблица 2 – Соответствие показателей эластичности печени стадиям фиброза по METAVIR	С. 35
3.	Таблица 3 – Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии ВОЗ	С. 36
4.	Таблица 4 – Частота фенотипов болезни Крона у больных, включенных в исследование	С. 42
5.	Таблица 5 – Частота вариантов течения язвенного колита (1) и болезни Крона (2) у больных, включенных в исследование	С. 42
6.	Таблица 6 – Частота различной протяженности поражения толстой кишки у больных с язвенным колитом, включенных в исследование	С. 43
7.	Таблица 7 – Частота различной локализации поражения у больных с болезнью Крона, включенных в исследование	С. 44
8.	Таблица 8 – Возраст и пол больных ЯК в зависимости от наличия (1) или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза (2)	С. 47
9.	Таблица 9 – Возраст и пол больных БК в зависимости от наличия (1) или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза (2)	С. 48
10.	Таблица 10 – Частота метаболических факторов у больных язвенным колитом (1) и болезнью Крона (2)	С. 48
11.	Таблица 11 – Частота различных категорий индекса массы тела среди больных язвенным колитом (1) и болезнью Крона (2)	С. 49
12.	Таблица 12 – Показатели липидного обмена у больных язвенным колитом (1) и болезнью Крона (2) (средние значения, ммоль/л)	С. 50
13.	Таблица 13 – Показатели липидного обмена у больных воспалительными заболеваниями кишечника при наличии (1) и отсутствии (2) стеатогепатоза (средние значения, ммоль/л)	С. 52
14.	Таблица 14 – Частота иммунологически ассоциированных	

внекишечных проявлений у больных язвенным колитом (1) и болезнью Крона (2)	С. 56
15. Таблица 15 – Показатели клинического течения у больных язвенным колитом в зависимости от наличия (1) или отсутствия стеатогепатоза (2) (медиана, межквартильный размах)	С. 57
16. Таблица 16 – Показатели клинического течения у больных болезнью Крона в зависимости от наличия (1) или отсутствия стеатогепатоза (2) (медиана, межквартильный размах)	С. 57
17. Таблица 17 – Отношение шансов наличия неалкогольного стеатогепатоза у больных язвенным колитом в зависимости от особенностей клинического течения основного заболевания	С. 58
18. Таблица 18 – Отношение шансов наличия неалкогольного стеатогепатоза у больных болезнью Крона в зависимости от особенностей клинического течения основного заболевания	С. 58
19. Таблица 19 – Частота применения назначения применения различных препаратов в анамнезе у больных язвенным колитом и болезнью Крона	С. 60
20. Таблица 20 – Особенности терапии больных язвенным колитом при наличии (1) или отсутствии (2) неалкогольного стеатогепатоза (медиана, межквартильный размах)	С. 61
21. Таблица 21 – Отношение шансов наличия неалкогольного стеатогепатоза у больных язвенным колитом, в зависимости от используемой в анамнезе медикаментозной терапии	С. 61
22. Таблица 22 – Особенности терапии больных болезнью Крона при наличии (1) или отсутствии (2) неалкогольного стеатогепатоза (медиана, межквартильный размах)	С. 62
23. Таблица 23 – Отношение шансов наличия неалкогольного стеатогепатоза у больных с болезнью Крона, в зависимости от применяемой в анамнезе медикаментозной терапии	С. 63
24. Таблица 24 – Особенности терапии больных воспалительными	

	заболеваниями кишечника при наличии (1) или отсутствии (2) неалкогольного стеатогепатоза (медиана, межквартильный размах)	C. 65
25.	Таблица 25 – Отношение шансов наличия неалкогольного стеатогепатоза у больных с воспалительными заболеваниями кишечника, в зависимости от применяемой в анамнезе медикаментозной терапии	C. 66
26.	Таблица 26 – Показатели качества жизни у больных язвенным колитом в зависимости от наличия (1) или отсутствия (2) неалкогольного стеатогепатоза (медиана и межквартильный размах)	C. 68
27.	Таблица 27 – Показатели качества жизни у больных болезнью Крона в зависимости от наличия (1) или отсутствия (2) неалкогольного стеатогепатоза (медиана и межквартильный размах)	C. 70
28.	Таблица 28 – Биохимические показатели функциональных проб печени показатели у больных воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от наличия (1) или отсутствия (2) неалкогольного стеатогепатоза (медиана, межквартильный размах)	C. 74
29.	Рисунок 1 – Дизайн исследования. Поперечное одномоментное исследование	C. 30
30.	Рисунок 2 – Распределение возраста больных болезнью Крона на момент включения в исследование	C. 40
31.	Рисунок 3 – Распределение возраста дебюта болезни Крона	C. 40
32.	Рисунок 4 – Распределение возраста больных с язвенным колитом на момент включения в исследование	C. 41
33.	Рисунок 5 – Распределение возраста дебюта язвенного колита	C. 41
34.	Рисунок 6 – Частота наличия сочетанных факторов риска неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом	C. 45
35.	Рисунок 7 – Частота неалкогольного стеатогепатоза у больных	

	язвенным колитом и болезнью Крона	С. 46
36.	Рисунок 8 – Зависимость частоты госпитализаций от длительности основного заболевания	С. 54
37.	Рисунок 9 – Зависимость количества госпитализаций от длительности основного заболевания	С. 54
38.	Рисунок 10 – Показатели качества жизни по шкалам опросника SF- 36 у больных язвенным колитом в зависимости от наличия (1) или отсутствия (2) неалкогольного стеатогепатоза (* $p < 0,05$)	С. 69
39.	Рисунок 11 – Показатели качества жизни по шкалам опросника SF- 36 у больных болезнью Крона в зависимости от наличия (1) или отсутствия (2) неалкогольного стеатогепатоза (* $p < 0,05$)	С. 71