

На правах рукописи

Краснер Яков Аркадьевич

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

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Осипенко Марина Федоровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Ливзан Мария Анатольевна

(Омский государственный медицинский университет, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии, профессиональных заболеваний)

доктор медицинских наук, профессор

Парфенов Асфольд Иванович

(Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова, руководитель отдела патологии кишечника)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург)

Защита состоится «___»_____ 2019 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.02, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/463>)

Автореферат разослан «_____»_____ 2019 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [Оганов Р. Г. и др., 2019].

Одной из важнейших проблем современной гастроэнтерологии являются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) [Парфенов А. И., 2012; Lo B. et al., 2019; Fiocchi C., 2017; Burisch J. et al., 2013]. К данной группе заболеваний относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) [Ливзан М. А., Макейкина М. А., 2010; Maaser C. et al., 2018], повышенное внимание к которым обусловлено ростом их частоты во всем мире, включая Россию (по данным региональных регистров) [Халиф И. Л., 2017; Князев О. В. и др., 2017; Осипенко М. Ф. и др., 2016; Белоусова Е. А. и др., 2011; Aniwan S. et al., 2019].

Активно изучаются вопросы коморбидности у больных воспалительными заболеваниями кишечника, в том числе патологии печени, частота которой также растет на всех континентах [Ивашкин В. Т. и др., 2017; Хлынова О. В., Туев А. В., Василец Л. М., 2017; Ливзан М. А. и др., 2014; Kariyawasam V. C. et al., 2019; Merz A. et al., 2019; Pimpin L. et al., 2018; Pimpin L. et al., 2018].

Одним из наиболее распространенных заболеваний печени является неалкогольный стеатогепатоз, с наличием которого связан риск развития фиброза и цирроза печени [Лазебник Л. Б. и др., 2017; Golabi P., Paik J., Reddy R., 2019; Bellentani S., 2017]. Наиболее активно изучается неалкогольный стеатогепатоз или первичная неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с метаболическими расстройствами [Бакулин И. Г. и др., 2016]. В настоящее время частота коморбидности воспалительных заболеваний кишечника и метаболических нарушений достигает 62 % по данным Chao C. Y. и соавт. [2016] и Kreuter R. и соавт. [2018].

Помимо метаболических нарушений с развитием неалкогольного

стеатогепатоза связывают целый ряд различных факторов, таких как действие лекарственных препаратов, синдром мальабсорбции и др. [Ивашкин В. Т. и др., 2016; Andarde R. J. et al., 2019]. Согласно данным литературы частота неалкогольного стеатогепатоза у больных воспалительными заболеваниями кишечника широко варьирует и составляет от 1,5 до 55 % [Principi M., Iannone A., Losurdo G., 2018; Bessissow T. et al., 2016; Chao C. Y. et al., 2016]. Можно предположить наличие общих патогенетических звеньев в развитии воспалительных заболеваний кишечника и неалкогольного стеатогепатоза: повышенная кишечная проницаемость [Wigg A. J. et al., 2001], системный воспалительный процесс [Stojšavljević S. et al., 2014] и изменения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры [Malaguarnera M. et al., 2012].

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 [Principi M., Iannone A., Losurdo G., 2018; Bessissow T. et al., 2016; Chao C. Y. et al., 2016]. 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 [Bessissow T. et al., 2016; Principi M., Iannone A., Losurdo G., 2018], 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 [Li X., 2019].

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» (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 (© 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 (χ^2). Доверительные интервалы (CI), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p = 95$ %. Влияние нескольких факторов на изучаемый признак оценивалось с помощью множественной логистической регрессии.

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, происходящих 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Все больные перед включением в исследование подписывали форму добровольного информированного согласия, утвержденную локальным этическим комитетом НГМУ. В исследование включались больные в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом БК или ЯК, подтвержденным эндоскопическим и гистологическим исследованием. Обязательным условием включения в исследование являлось выполненное не ранее чем за 1 год до включения в исследование ультразвуковое исследование (УЗИ), или компьютерная томография, или магниторезонансная томография органов брюшной полости.

В исследование не включались лица, злоупотребляющие алкоголем, лица с положительными серологическими маркерами вирусных гепатитов В или С, лица с аутоиммунным гепатитом, нарушениями обмена меди, острым лекарственным гепатитом или холестатическим заболеванием печени. Всего в исследование было включено 123 больных с ЯК и БК, из них 60 страдали ЯК и 63 - БК.

Средний возраст больных был равен $(40,6 \pm 14,8)$ года. Женщины составляли 55 %, мужчины – 45 %.

В зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза больные подразделялись на соответствующие группы: БК без неалкогольного стеатогепатоза ($n = 31$) и с неалкогольным стеатогепатозом ($n = 32$), ЯК без неалкогольного стеатогепатоза ($n = 32$) и с неалкогольным стеатогепатозом ($n = 28$).

Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Все больные подвергались клиническому обследованию, включавшему сбор жалоб, анамнестических данных, объективное исследование систем органов.

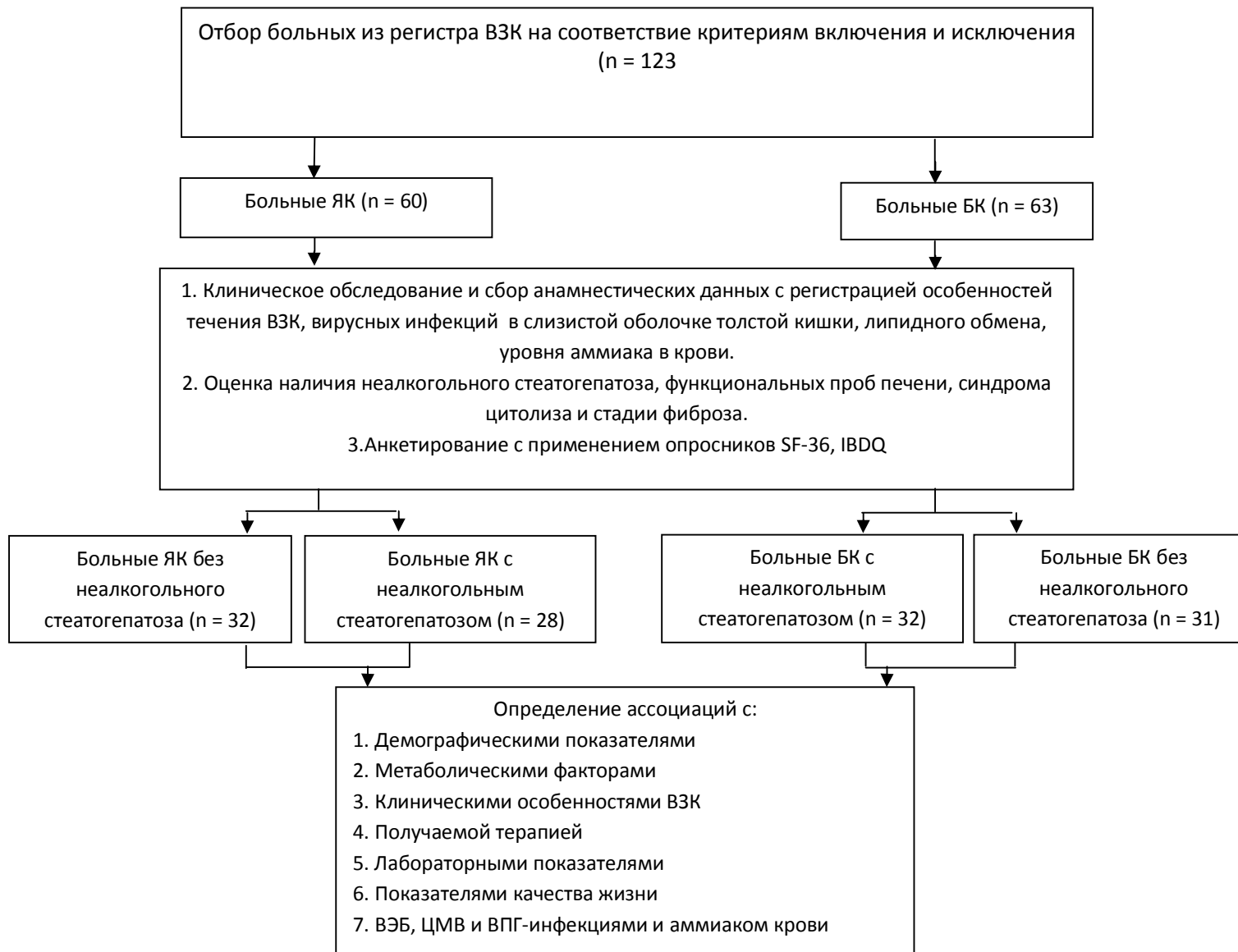


Рисунок 1 – Дизайн исследования. Поперечное одномоментное исследование

Оценивались более 40 параметров течения заболевания, включая дату дебюта, частоту госпитализаций, протяженность и локализацию поражения, наличие внекишечных проявлений, особенности применяемой терапии, проводимое оперативное лечение и др. В ходе исследования использовались данные выполненных инструментальных и лабораторных методов диагностики. Оценивалось наличие компонентов метаболического синдрома (артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, дислипидемии и нарушений углеводного обмена) [Чазова И. Е. и др., 2014].

Наличие стеатогепатоза устанавливалось на основании данных УЗИ органов брюшной полости в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени [Ивашкин В. Т. и др., 2016]. У больных учитывались различные факторы риска формирования неалкогольного стеатогепатоза согласно российским и европейским клиническим рекомендациям [Ивашкин В. Т. и др., 2016; Marchesini G. et al., 2016].

Производилось определение стадии фиброза печени по данным фиброэластометрии (в соответствии с классификацией METAVIR) и неинвазивных индексов фиброза по формулам APRI [Wai С. Т., 2003] и fib4 [Vallet-Pichard A., 2007].

Выполнялась 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) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В ходе статистической обработки оценивалось наличие ассоциации неалкогольного стеатогепатоза с 182 клиническими, лабораторными, инструментальными показателями.

Уровень аммиака капиллярной крови определялся при помощи полуавтоматического анализатора PocketChem ВА, Arkray, Япония, работающего по методу одноволновой фотометрии (635нм).

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ЯК и БК частота неалкогольного стеатогепатоза статистически значимо не различалась и составляла 47 % и 51 % соответственно.

У больных ВЗК встречались разные факторы, которые, согласно данным литературы, ассоциируются с формированием неалкогольного стеатогепатоза [Ивашкин В. Т. и др., 2016; Marchesini G. et al., 2016]: избыточная масса тела или ожирение, дислипидемия, нарушения углеводного обмена, применение лекарственных препаратов (в первую очередь, глюкокортикостероидов) [Бакулин И. Г. и др., 2017; Ливзан М. А. и др., 2014; Andarde R. J. et al., 2019]. В таблице 1 приведена частота метаболических факторов риска среди больных ВЗК, включенных в исследование. У значительной части больных с неалкогольным стеатогепатозом встречалось сочетание таких факторов (рисунок 2). Для больных ВЗК возраст старше 40 лет являлся фактором риска наличия неалкогольного стеатогепатоза (OR 7,0, 95% CI 3,1–15,5, $p < 0,0001$). Согласно данным литературы ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с возрастом является типичной для популяции в целом [Marchesini G., Day C. P., Dufou J. F., 2016].

Таблица 1 – 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

У больных ЯК и неалкогольным стеатогепатозом средняя масса тела и средний индекс массы тела были статистически значимо выше по сравнению с

больными без неалкогольного стеатогепатоза ($76,0 \text{ кг} \pm 15,5 \text{ кг}$ против $64,0 \text{ кг} \pm 12,4 \text{ кг}$, $p = 0,003$ и $26,2 \text{ кг/м}^2 \pm 4,3 \text{ кг/м}^2$ против $22,1 \text{ кг/м}^2 \pm 3,4 \text{ кг/м}^2$, $p = 0,004$).

Такая же зависимость наблюдалась и в группе больных БК ($73,0 \text{ кг} \pm 20,5 \text{ кг}$ против $61,0 \text{ кг} \pm 11,7 \text{ кг}$, $p = 0,009$ и $25,9 \text{ кг/м}^2 \pm 5,22 \text{ кг/м}^2$ против $20,8 \text{ кг/м}^2 \pm 3 \text{ кг/м}^2$, $p = 0,002$).

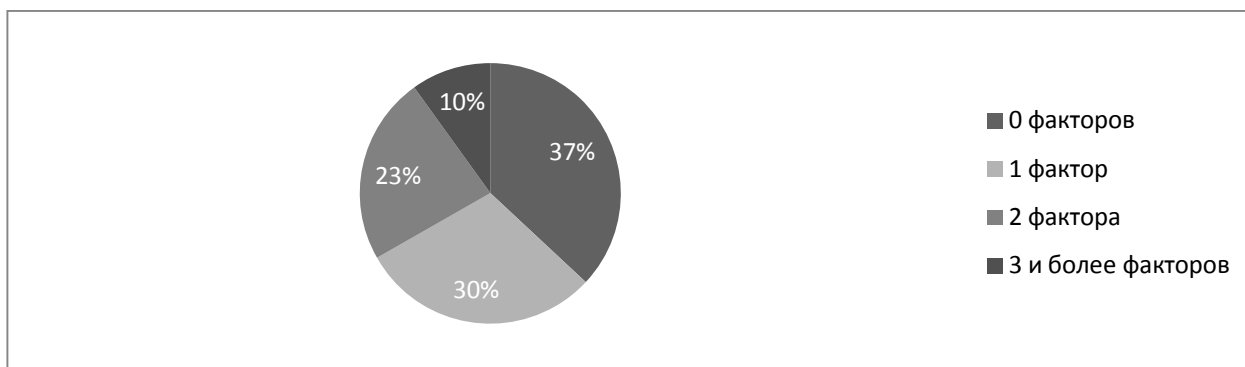


Рисунок 2 – Частота факторов риска неалкогольного стеатогепатоза у коморбидных больных ВЗК с неалкогольным стеатогепатозом

У всех больных ВЗК была выявлена ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с абдоминальным ожирением (OR 11,8, 95 % CI 1,4–97,9, $p = 0,0001$), артериальной гипертензией (OR 9,5, 95 % CI 3,5–25,9, $p = 0,0001$) и нарушениями углеводного обмена (OR 10,9, 95 % CI 1,3–90,6, $p = 0,001$). В большинстве работ также отмечается ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с компонентами метаболического синдрома [Bessissow T. et al., 2016; Principi M., Iannone A., Losurdo G., 2018].

Особенностью больных БК являлась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с наличием внекишечных проявлений (OR 3,3, 95 % CI 1,09–10,11, $p = 0,03$). Данная ассоциация продемонстрирована впервые. У больных БК младше 40 лет без метаболических факторов неалкогольный стеатогепатоз был ассоциирован с частотой госпитализаций по поводу БК более 1 раза в год (OR 40,0, 95 % CI 2,8–554,7, $p = 0,001$).

Применение пероральных аминосалицилатов в дозе менее 40 мг/кг массы тела у больных ЯК было ассоциировано большим риском наличия стеатогепатоза (OR 4,3, 95 % CI 1,26–16,6, $p = 0,015$), что было продемонстрировано в настоящем исследовании впервые. У больных БК и неалкогольным стеатогепатозом, принимавших азатиоприн, медиана дозы этого препарата была выше по сравнению с больными без стеатогепатоза (137,5 [100–150] г против 100 [60–100] г, $p = 0,02$). 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).

Впервые показано, что у больных ВЗК с неалкогольным стеатогепатозом, медиана дозы глюкокортикостероидов из расчета на 1 кг массы тела была ниже, чем в группе без неалкогольного стеатогепатоза (0,78 [0,54–1] г/кг массы тела против 1,09 [0,7–1,4] г/кг массы тела, $p = 0,01$). Метаанализ К. Larimniaurоla и соавт. не выявил ассоциации неалкогольного стеатогепатоза с применением препаратов, используемых для лечения ВЗК, в том числе глюкокортикостероидов [Larimniaurоla K. et al., 2018]. В одной из работ [Sourianarayanane A. et al., 2013] отмечалась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с применением глюкокортикостероидов на момент исследования. Однако в исследованиях, посвященных данной проблеме, не учитывалась доза применяемых препаратов. У больных БК и неалкогольным стеатогепатозом отмечались более низкие значения шкалы «интенсивность боли» опросника SF-36 по сравнению с больными без стеатогепатоза (медиана суммарного балла опросника SF-36 по шкале «интенсивность боли» 32 [21–51] балла против 51 [4–62] балла, $p = 0,03$). У больных ЯК такие отличия отсутствовали. В целом у больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом были более низкие значения шкалы «физическое функционирование» по сравнению с больными без неалкогольного стеатогепатоза (медиана суммарного балла опросника SF-36 по шкале «физическое функционирование» 65 [50–80] против 80 [60–95], $p = 0,03$). Особенности качества жизни были продемонстрированы впервые.

У больных ЯК и БК оценивался уровень биохимических маркеров повреждения печени (повышение уровня аланиновой и аспарагиновой трасаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы), при повышении которого диагностировался неалкогольный стеатогепатоз с синдромом цитолиза, частота которого среди больных БК составляла 36 %, среди больных ЯК 14 %. Однако эти различия были статистически не значимыми.

Ни у одного больного не было выявлено фиброза печени, соответствовавшего 3 и 4 стадиям фиброза по классификации Metavir ни с помощью фиброэластометрии, ни с помощью неинвазивных индексов APRI и fib-4. Фиброз печени, соответствовавший 1 и 2 стадиям фиброза по классификации Metavir, был выявлен у 26 % больных неалкогольным стеатогепатозом, проходивших фиброэластометрию печени (рисунок 3). У больных БК выявлена ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза с абдоминальным ожирением (OR 11,5, 95 % CI 1,2–104,8, $p = 0,01$) и артериальной гипертензией (OR 8,2, 95 % CI 1,3 – 51,2, $p = 0,01$).

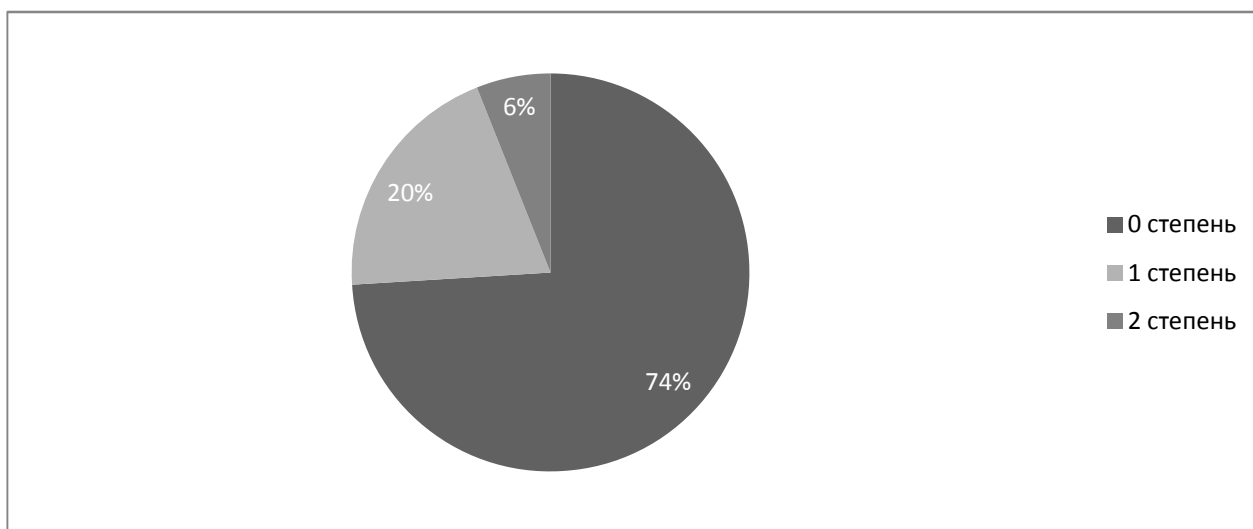


Рисунок 3 – Частота стадий фиброза печени у больных воспалительными заболеваниями кишечника с неалкогольным стеатогепатозом

Среди больных ЯК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза не было больных с ожирением.

У больных ВЗК была выявлена корреляция индекса массы тела со значениями индекса фиброза печени fib4 ($r = 0,3$, $p = 0,03$). У больных ВЗК

уровень общего холестерина коррелировал со значениями индекса APRI ($r = 0,3$, $p = 0,04$).

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, $p = 0,04$). У больных БК наблюдалась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза с непрерывным течением основного заболевания (OR 10,5, 95 % CI 1,2–89,6, $p = 0,01$). У больных БК неалкогольный стеатогепатоз с синдромом цитолиза был ассоциирован с резекцией толстой кишки (OR 9,0, 95 % CI 1,2–62,6, $p = 0,001$). В исследовании T. Bessissow и соавт. также было продемонстрировано, что оперативное лечение является предиктором неалкогольного стеатогепатоза [Bessissow T. et al., 2016]. В работе A. Sartini и соавт. была показана ассоциация выраженного стеатогепатоза с оперативным лечением в анамнезе [Sartini A., Gitto S., Bianchini M., 2018] (таблица 2).

Таблица 2 – Ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза с особенностями течения и терапии болезни Крона

Фактор	OR	95 % CI	p
Непрерывное течение болезни Крона	10,5	1,2–89,6	0,01
Резекция толстой кишки	9,0	1,2–62,6	0,001
Применение азатиоприна в анамнезе	5,5	0,9–31,2	0,03

Применение глюкокортикоидов в анамнезе у больных ЯК было ассоциировано с наличием неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза ($p = 0,03$). У больных БК была выявлена ассоциация приема азатиоприна с наличием неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза (OR 5,5; 95 % CI 0,9–31,2, $p = 0,03$). В целом у больных ВЗК также наблюдалась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза с назначением в анамнезе азатиоприна (OR 4,1, 95 % CI 1,09–15,83, $p = 0,02$). Это

явление может быть обусловлено лекарственным повреждением печени азатиоприном (Björnsson E. S. et al., 2017). Однако необходимость назначения азатиоприна может являться косвенным показателем тяжести течения ВЗК.

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, $p = 0,01$). Эти различия могут быть обусловлены ассоциацией неалкогольного стеатогепатоза с активностью БК. У больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом с синдромом цитолиза значения шкалы «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 «интенсивность боли» 32 [16–32] балла против 61 [41–84] балла, $p = 0,01$).

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

У больных ЯК частота ВЭБ-инфекции в слизистой оболочке толстой кишки составила 55 %, у больных БК – 44 %, однако данные различия были статистически не значимыми. У больных ЯК частота ЦМВ-инфекции в слизистой оболочке толстой кишки составила 5 %, у больных БК – 10 % ($p > 0,05$). Статистически значимых различий в частоте неалкогольного стеатогепатоза в зависимости от наличия ЦМВ/ВЭБ-инфекций, а также ассоциаций между стадией фиброза печени и наличием ВЭБ-инфекции не было.

Статистически значимых различий уровня аммиака у больных ВЗК с неалкогольным стеатогепатозом и без неалкогольного стеатогепатоза не было. Ни у одного больного не было зафиксировано превышения нормального уровня аммиака капиллярной крови (60 мкмоль/л).

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Значение регистра воспалительных заболеваний кишечника для оценки качества лечебно-диагностических мероприятий / М. Ф. Осипенко [и др., в том числе **Я. А. Краснер**] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2016 – Т.133, №9 – С.42-47.

2. Частота и особенности клинического течения патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта и метаболического синдрома у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / **Я. А. Краснер** [и др.] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2016 – Т. 145, №9 – С. 45-51.

3. Факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / **Я. А. Краснер** [и др.] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2016 – Т.155, №7 – С. 57-61.

4. Регистр воспалительных заболеваний кишечника в г. Новосибирске: итоги - 2016 / М.Ф. Осипенко [и др., в том числе **Я. А. Краснер**] // **Сибирский научный медицинский журнал.** – 2017 – Т.37, №1 – С.61-67.

5. Синдром избыточного бактериального роста у пациентов после холецистэктомии по поводу ЖКБ с воспалительными заболеваниями кишечника / Ю. А. Кулыгина [и др., в том числе **Я. А. Краснер**] // **Доказательная гастроэнтерология.** – 2018 – Т. 7, №1 – С.55-56.

6. Частота и особенности неалкогольного стеатогепатоза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в новосибирской области: одноцентровое поперечное одномоментное исследование 245 больных / **Я. А. Краснер** [и др.] // **Альманах клинической медицины.** – 2018 – Т. 46, №5 – С.464-473.

7. Частота и особенности неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у больных воспалительными заболеваниями кишечника / **Я. А. Краснер** [и др.] // **Journal of Siberian Medical Sciences.** – 2019 – № 3 – С. 63–73

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БК	– болезнь Крона
ВЗК	– воспалительные заболевания кишечника
ВПГ	– вирус простого герпеса
ВЭБ	– вирус Эпштейна-Барр
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЯК	– язвенный колит