

ТРАПЕЗНИКОВА
Алена Андреевна

**ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА
И СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ
С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА
В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ПЕЧЕНИ**

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – доктор медицинских наук А.С. Благодарова)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Хлынова Ольга Витальевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой госпитальной терапии
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Минздрава России

Долгушина Анастасия Ильинична

доктор медицинских наук, доцент, заведующий
отделом патологии кишечника ГБУЗ
«Московский клинический научно-
практический центр имени А.С. Логинова
Департамента Здравоохранения Москвы»

Князев Олег Владимирович

Ведущая организация: Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «19» мая 2026 года в «___» часов на заседании диссертационного совета 21.2.052.04 при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. С авторефератом – на сайтах <http://www.psma.ru/> и <http://www.vak.gisnauka.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Булатова Ирина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), таких как болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), показывает рост заболеваемости по всему миру, особенно в развитых странах Европы и Северной Америки, где данный показатель достигает 20–40 случаев на 100 тыс. населения в год с его пиком в возрасте 20–40 лет (Baumgart D.C., Carding S.R., 2007; Ahluwalia V. et al., 2018). По опубликованным данным, в Российской Федерации заболеваемость ЯК составляет 4,1 случая и 0,8 для БК на 100 тыс. населения. При этом ежегодный прирост случаев в ряде регионов нашей страны составляет от 5 до 20 на 100 тыс. населения, что в 6 раз больше по сравнению с последними 40 годами (Ряскин А.Н. и соавт., 2013; Ставцев Д.С., Астрелина Т.А., 2015; Князев О.В. и соавт., 2022; Белоусова Е.А. и соавт., 2023).

Актуальность изучения ВЗК обусловлена не только темпом распространенности, но и увеличением частоты выявления тяжелых форм заболеваний, высокими рисками инвалидизации молодого трудоспособного населения, расширением географии ВЗК, а также разнообразием фенотипических форм и их метаморфозами (Molodecky N.A. et al., 2012; Burisch J et al., 2019; Абдулганиева Д.И. и соавт., 2022; Бакулин И.Г. и соавт., 2023).

В 20–30 % случаев ВЗК ассоциированы с внекишечными проявлениями (ВКП), самыми частыми из которых являются поражения опорно-двигательного аппарата, патология билиарного тракта и печени, включая неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) (Larsen S. et al., 2010; Magro F. et al., 2014; Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю., 2022; Фоминых Ю.А., Успенский Ю.П., 2023; Бакулин И.Г., Скалинская М.И., 2025).

НАЖБП как многофакторная и патогенетически неоднородная патология активно и детально изучается в последние десятилетия, так как является одной из основных причин развития цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы, потребности в трансплантации печени, влияя при этом на показатели общей, гепатогенной и сердечно-сосудистой смертности (Sagami S. et al., 2017; Castera et al., 2018; Лазебник Л.Б. и соавт., 2021; Долгушина А.И. и соавт., 2022; Ивашкин В.Т. и соавт., 2021, 2024).

Согласно современным публикациям, распространенность НАЖБП при БК составляет от 1,5 до 39,5 %, среди пациентов с ЯК – от 1,5 до 55 %. При этом данные о механизмах развития и истинной частоте встречаемости НАЖБП у лиц с ВЗК немногочисленны и неоднозначны (Jamali R. et al., 2017; Adams et al., 2018; Успенский Ю.П. и соавт., 2021). Обсуждаемыми составляющими данной коморбидности являются облигатные нарушения в системе провоспалительных и противовоспалительных агентов, а также гемостазиологический дисбаланс, что наблюдается как при патологии печени, так и при ВЗК. В качестве изучаемых связующих маркеров в настоящее время предлагаются гомоцистеин, С-реактивный белок (СРБ), ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1), фибриноген (Vaughan, 2005; Espino et. al., 2011; Liu et al., 2018; Князев О.В. и соавт., 2021, 2022).

Согласно последним исследованиям, пациенты с ВЗК и НАЖБП имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий, являющихся основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире (Cainzos-Achirica M., Glassner K. et al., 2022; Тарасова Л.В., Кучерова Н.Ю., 2024; Исаев Г.О., Трушина О.Ю., 2025). В данной ситуации патогенетическими механизмами кардиоваскулярных рисков являются дисфункция эндотелия, повышенный уровень медиаторов воспаления, гипергомоцистеинемия, состояние гиперкоагуляции, гиперагрегация тромбоцитов, что напрямую коррелирует с активностью ВЗК, активностью стеатогепатита и степенью фиброза печени (Bosch D.E. et al., 2017; Плотникова Е.Ю., Чашкова Е.Ю., 2019).

Общий риск тромботических осложнений у пациентов с ВЗК, по данным клинических исследований, составляет 1–8 %, что в 3 раза превышает риск в здоровой популяции (Barbar S et al., 2010; Murthy SK et al., 2020; Bhardwaj A et al., 2023). В настоящее время установлено, что более половины данных событий случаются именно в период обострения ВЗК, когда риск тромбозов и тромбоземболий возрастает в 15 раз (Лищинская А.А., Князев О.В., Каграманова А.В., 2024). Для расчета рисков венозных тромбоземболических осложнений для пациентов с ВЗК может быть применена шкала PADUA для нехирургических пациентов в стационаре (Suqiao Yang et al., 2023). Патогенез тромбозов при ВЗК является сложным, мультифакторным и не до конца изученным. Известно, что венозные тромбоземболические события ассоциированы с высокими уровнями воспалительных цитокинов, реагентов острой фазы, уровнем белков-прокоагулянтов и дисфункцией эндотелия и антитромбоцитарных факторов (Grainge M.J., West J., Card T.R., 2010; Vernon G. et al., 2011; Heng H., 2017).

Представление о НАЖБП как патологии с особыми гемостазиологическими рисками еще только формируется. При этом аргументы о том, что НАЖБП влияет на развитие и ухудшение течения ССЗ, продемонстрированы в нескольких крупных международных и российских исследованиях. Так, было подчеркнuto, что, начиная уже со стадии стеатоза, у пациентов с НАЖБП возрастают не только гепатогенные, но и кардиогенные риски формирования, хронизации и дестабилизации ряда ССЗ, включая летальные исходы (Bhatia L.S., et al., 2012; Caligiuri A., Gentilini A., Marra F., 2016; Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю., 2022; Туркина С.В. и соавт., 2023).

Несмотря на достаточное количество исследований, посвященных изучению проблемы системного воспаления, дисфункции эндотелия и тромбофилий при отдельно взятых нозологиях (ЯК, БК, НАЖБП), работ, посвященных сочетанному течению данных заболеваний, достаточно мало.

Более того, в настоящее время нет алгоритма терапевтической тактики ведения пациентов с данной коморбидностью, нет четкого представления о возможных гепатологических и тромбоземболических рисках у данной когорты лиц. Также существующая сложная многофакторная взаимосвязь между этими заболеваниями заведомо может выходить за рамки современного фармакологического лечения, а значит, требуются рекомендации по тактике ведения таких пациентов и дифференцированному выбору для них базисных и симптоматических препаратов.

Все вышеизложенное послужило обоснованием для проведения самостоятельного научного исследования.

Цель исследования

Представить особенности гемостаза и состояния печени у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) при их изолированном и сочетанном течении, определив при этом дополнительные к традиционным факторы тяжести заболеваний.

Задачи исследования

1. Изучить встречаемость сочетанного течения ВЗК и жировой болезни печени на примере региональной клиники, специализирующейся по ведению пациентов с ВЗК.
2. Выделить особенности гемостаза у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона в период атаки при условии ассоциированного течения с НАЖБП.
3. Представить характеристику структурно-функционального состояния печени у пациентов с ВЗК в сочетании с различными фенотипами НАЖБП при сравнении с изолированными формами заболеваний.

4. Выделить дополнительные факторы тяжести атаки ВЗК в зависимости от ассоциации с НАЖБП и состояния гемостаза.
5. Создать предикторные модели тяжести атаки ВЗК и вероятности фиброза печени в зависимости от варианта тромбофилий и сочетанного фенотипа НАЖБП.

Гипотеза исследования

В отличие от изолированных форм ВЗК и НАЖБП их ассоциированное течение характеризуется следующими особенностями по течению каждой составляющей данной коморбидности, включая общие патогенетические звенья: изменения гемостаза, системные и органные воспалительные и метаболические нарушения. Сочетанное течение заболеваний может иметь особые отличительные предикторы прогрессирования и негативного прогноза как для патологии кишечника, так и для болезни печени.

Научная новизна исследования

Для подтверждения научной гипотезы было проведено исследование, которое существенно расширило представление о ВЗК и НАЖБП как о заболеваниях с особыми рисками тромбофилических состояний в зависимости от фенотипов патологии, степени воспалительной активности, распространенности и выраженности структурно-функциональных нарушений в органах-мишенях, а также при ассоциированном течении заболеваний.

Впервые представлена объективная характеристика пациентов с ВЗК в период атаки заболевания и в сочетании с НАЖБП как коморбидности с рядом составляющих: дисфункция эндотелия, провоспалительная активность, метаболические проатерогенные нарушения, генетические полиморфизмы кандидатов тромбофилии, воспаления и эндотелиальная дисфункция.

В случае ассоциированного течения заболеваний были выявлены дополнительные факторы риска тяжести атаки ВЗК: повышенные уровни гомоцистеина, РАІ-1, ВЭФ и АЛТ, тогда как степень фиброза печени в случае НАЖБП+ВЗК дополнительно ассоциирована с возрастом пациента, стажем ВЗК, распространенностью поражения кишечника, величиной РАІ-1 и ВЭФ.

С помощью множественного регрессионного анализа были созданы предикторные модели для оценки тяжести атаки ВЗК и вероятности развития фиброза печени у пациентов с изолированным течением ВЗК и НАЖБП, а также при их ассоциации с учетом показателей гемостаза и структурно-функционального состояния печени.

Практическая значимость работы

Результаты исследования могут быть использованы для практического применения на амбулаторном и госпитальном уровне оказания медицинской помощи пациентам с ВЗК и НАЖБП как для мононозологических форм заболеваний, так и при их сочетанном течении.

Доказано, что наряду с классическими подходами, использование разработанных математических моделей может быть эффективно применено для оценки тяжести атаки воспалительных заболеваний кишечника (язвенного колита и болезни Крона) и для определения вероятности фиброза печени при НАЖБП с использованием ряда показателей гемостаза и функциональной активности печени.

При этом обращено внимание, что при неинвазивной оценке вероятности фиброза печени у лиц с сочетанным течением НАЖБП и ВЗК не могут быть использованы индексы и шкалы, включающие

в расчет количество тромбоцитов в периферической крови, что повышает возможность получения ложноположительных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Состояние гемостаза у пациентов с ВЗК в стадии обострения или при первой атаке заболевания при наличии ассоциированной НАЖБП характеризуется более выраженной тромбофилической реакцией, особенно при язвенном колите. Факторами, повышающими риск протромботических событий, являются тяжесть атаки, распространенность поражения кишечника, степень активности стеатогепатита, дисфункция эндотелия и носительство мутации генов *PAI-1* (rs1799768), (генотип 5G/4G), *IL-6* (rs1800795) (генотип G/G) и *VEGF* (rs2146323) (генотип A/A).

2. Структурно-функциональное состояние печени у лиц с коморбидностью ВЗК и НАЖБП представлено большей степенью стеатоза, стеатогепатита и фиброза в отличие от изолированных форм НАЖБП. При этом выделены дополнительные предикторы тяжелого фиброза печени у пациентов с сочетанным течением ВЗК и НАЖБП: стаж ВЗК, возраст пациента, распространенность поражения кишечника.

3. В качестве дополнительных критериев оценки тяжести течения ВЗК и НАЖБП у пациентов с ассоциацией заболеваний могут быть эффективно использованы математические модели с включением показателей, характеризующих систему гемостаза и состояния печени.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается репрезентативным (с учетом показателей мощности) объемом выборки: 82 пациента, 20 пациентов с изолированными ВЗК, 22 – с изолированной НАЖБП, 20 – с сочетанной патологией (ВЗК+НАЖБП), 20 практически здоровых лиц группы контроля (для проведения генетического исследования и для оценки ряда показателей системы гемостаза). В работе был применен комплекс обследований, включающий современные воспроизводимые лабораторные и инструментальные методы как для рутинной диагностики ВЗК и НАЖБП, так и для углубленного обследования пациентов. Для верификации основных нозологий (ЯК, БК, НАЖБП) использовались действующие национальные рекомендации по диагностике обсуждаемых заболеваний. Статистическая обработка данных проводилась с использованием современных программных средств.

Соответствие паспорту специальности

Полученные результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.18. «Внутренние болезни» (3. «Медицинские науки», 3.1. «Клиническая медицина»), пунктам – 1, 2, 3, 5.

Апробация материалов диссертации и публикации

Результаты исследования были представлены и обсуждены на XIX Российском национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2024); XIX Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2024); научно-практических конференциях с международным участием студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера (Пермь, 2023, 2024, 2025).

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых изданиях, входящих в список ВАК по медицинским наукам для публикации результатов исследований кандидатских диссертаций (К2-2, К3-1).

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовала во всех этапах выполнения диссертационного исследования: поисковый анализ литературы по изучаемой теме, создание дизайна исследования, формулировка задач, выбор диагностических и статистических методов, систематизация и оценка результатов исследования, оформление публикаций (статьи, тезисы) по результатам работы, составление текста диссертации и автореферата. Диссертантом самостоятельно сформулированы основные научные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа была выполнена при прохождении обучения в аспирантуре на кафедре госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (2022–2025 гг.). Тема исследования была включена в план научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России с государственным регистрационным номером диссертационного исследования 121040500254-8.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения и практические результаты диссертационной работы внедрены в работу отделения гастроэнтерологии ГБУЗ ПК «Пермская краевая Ордена «Знак почета» клиническая больница», в работу ООО «Клиника Фомина» (г. Пермь) и включены в образовательный процесс и в учебные программы кафедры госпитальной терапии и кардиологии для специалитета (6-й курс лечебного факультета) и ординатуры по специальностям «Терапия» и «Гастроэнтерология» ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке. Объем диссертации – 128 страниц машинописного текста. Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, четырех глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшего изучения темы и списка литературы. Список литературы содержит 185 наименований работ, из которых 70 отечественных источников. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 20 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Дизайн исследования, материалы и методы

Основное исследование проводилось в период с 2022 по 2025 г. на базе кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (ректор – д-р мед. наук А.С. Благоданова) – ГБУЗ ПК «Пермская краевая Ордена «Знак почета» клиническая больница» (главный врач – канд. Мед. наук А.В. Касатов). Предварительно протокол планируемого

исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол № 10 от 26.10.2022 г.). Исследование включало проведение комплексного клинического и лабораторно-инструментального обследования больных с ВЗК и НАЖБП и при их сочетании, а также дистанционную оценку сосудистых событий у пациентов из групп сравнения (ВЗК, НАЖБП, ВЗК+НАЖБП) по системе «Промед» (Пермский край) в период 2023–2025 гг.

Дизайн работы соответствовал типу: простое открытое сравнительное исследование с предварительным ретроспективным этапом изучения встречаемости сочетанного течения ВЗК и жировой болезни в Пермском крае (рис. 1).

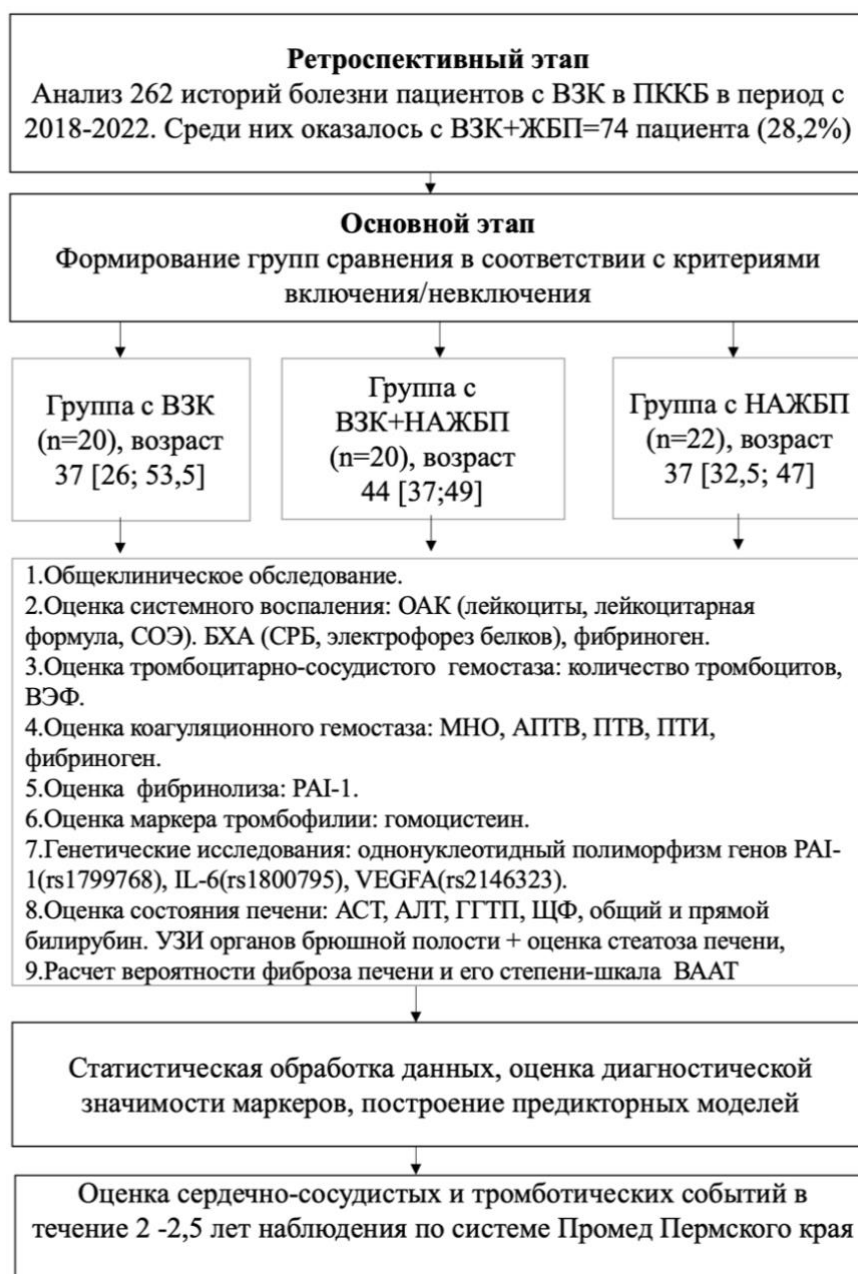


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для формирования основных групп были применены критерии включения и невключения.

Критерии включения: верифицированный диагноз ЯК или БК (дебют заболевания и хронические формы в стадии обострения), верифицированный диагноз НАЖБП, возраст пациентов от 18 лет до 60 лет, информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения: острые и хронические инфекционные и вирусные заболевания; хронические неинфекционные заболевания, в патогенезе которых присутствует дисфункция эндотелия и/или облигатное тромбофилическое состояние: гипертоническая болезнь, атеросклероз, любые формы ИБС, сахарный диабет, ХОБЛ, бронхиальная астма; верифицированные ранее врожденные и приобретенные коагулопатии, тромбоцитопении (тромбоцитопатии); пациенты с дефицитом витамина В₁₂ и фолиевой кислоты; наличие сопутствующей патологии: острые и хронические гепатиты (за исключением стеатогепатита), цирроз печени, онкологические заболевания, некоронарогенные заболевания миокарда, острая и хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, хроническая болезнь почек, аутоиммунные заболевания, за исключением ВЗК; прием пациентами гепатотропных препаратов, глюкокортикостероидов; беременность, период лактации, прием контрацептивных препаратов; перенесенная НКВИ средней и тяжелой степени в течение 1 года до включения в исследование; ВЗК с осложнениями: кишечное кровотечение, перфорация кишки, токсическая дилатация ободочной кишки; пациенты, перенесшие оперативное вмешательство по поводу ЯК и БК; пациенты, находящиеся на генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ); больные с клостридиальной и цитомегаловирусной инфекцией; стероидозависимость, стероидорезистентность ВЗК.

В результате количество обследуемых составило 82 человека, из них 62 пациента проходили стационарное лечение в отделении гастроэнтерологии ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почёта» Пермская краевая клиническая больница»: 20 пациентов с изолированными ВЗК, 22 – с изолированной НАЖБП, 20 – с сочетанной патологией (ВЗК+НАЖБП). 43 пациента были жителями г. Перми, 19 пациентов – жители Пермского края. 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, составили группу контроля (для проведения генетического исследования и для оценки ряда показателей системы гемостаза). Полная клиничко-демографическая характеристика групп представлена в тексте диссертации.

Алгоритм обследования больных включал: клиничко-анамнестические данные; верификацию диагноза ЯК, БК и НАЖБП и их классификационных особенностей с применением объема диагностических методов согласно национальным клиничским рекомендациям. Дополнительно был применен расширенный спектр лабораторных методов для оценки звеньев системы гемостаза (количество тромбоцитов в ОАК, коагулограмма, ВЭФ, PAI-1, гомоцистеин), и при наличии НАЖБП оценивали биохимический профиль печеночных показателей и липидного спектра, степень стеатоза (УЗ-критерии по Бацкову С.С., 1998), вероятность фиброза при неинвазивной диагностике по шкале ВААТ (выбор шкалы был обусловлен отсутствием учета количества тромбоцитов для исключения ложноположительных результатов при сочетанном течении НАЖБП и ВЗК).

Всем пациентам и группе контроля проводили генетическое исследование полиморфизмов трех ключевых патогенетических для ВЗК и НАЖБП генов: *PAI-1*, *VEGFA*, *IL-6*. Выбор указанных генетических маркеров был обусловлен их установленной ролью в патогенезе нарушений гемостаза (*PAI-1*), развитии дисфункции эндотелия (*VEGFA*) и системного воспаления (*IL-6*).

Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере MacBook с операционной системой IOS, с использованием программ Microsoft Excel 2023 г. и SPSS. Для формирования репрезентативной выборки были проведены расчеты мощности исследования для групп с НАЖБП и ВЗК (формулы расчета представлены в тексте диссертации).

Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Описательные данные для количественных признаков с нормальным распределением представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), с асимметричным распределением – в

виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25;75]); для качественных признаков – абсолютная частота проявления признака и частота его проявления в процентах (%).

При сравнении измерений по количественным показателям для оценки статистической значимости различий применяли Т-критерий для парных выборок. При распределении, отличном от нормального, для сравнения использовали критерий Манна–Уитни для сравнения двух групп и критерий Краскела–Уоллиса в трех группах сравнения с поправкой Бонферрони. Для сравнения качественных показателей использовался критерий хи-квадрат (χ^2 Пирсона).

При нормальном распределении показателей корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). При ненормальном распределении показателей применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Интерпретация коэффициентов проводилась согласно Шкале Чеддока: слабая (0,1–0,3), умеренная (0,3–0,5), заметная (0,5–0,7), сильная (0,7–0,9) и весьма высокая (0,90–0,99) связь.

Для оценки предикторов использовался алгоритм пошаговой логистической регрессии. Для определения пороговых значений и расчета диагностической точности показателей применялся метод анализа ROC-кривой и расчет отношения шансов (OR). Пороговое значение признака в точке cut-off выявлялось по наивысшему значению индекса Юдена. Оценка значимости и прогностической способности параметра проводилась с помощью показателя площади под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC).

Для описания соотношения частот генотипов и аллелей генов применяли равновесие Харди–Вайнберга. При этом группы сравнения должны были находиться в равновесном (устойчивом) состоянии по частотам генотипов изученного гена ($p > 0,05$). Для частотного анализа использовали метод χ^2 . Различия в двух популяциях рассчитывали по отношению шансов (OR) с применением подхода «случай-контроль» для различных моделей наследования: аддитивной, общей, мультипликативной, доминантной и рецессивной. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения встречаемости сочетанного течения ВЗК и жировой болезни печени в Пермском крае был проведен ретроспективный анализ 262 историй болезни пациентов с ВЗК, которые в период 2018–2022 гг. проходили стационарное лечение в ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почёта» Пермская краевая клиническая больница», специализирующейся по ведению пациентов с ВЗК. Таким образом, выборка ассоциированного течения обсуждаемых заболеваний на примере региональной клиники была представлена в 28,2 % случаев, при этом у лиц с ЯК данная ассоциация наблюдалась в 1,5 раза чаще, чем при БК.

Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик пациентов, включенных в проводимое исследование и в группы с ВЗК и НАЖБП, а также в случае их сочетания, показал, что группы были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии (ГЭРБ, хронический холецистит, хронический панкреатит, мигрень, хронический пиелонефрит), длительности течения ВЗК. При этом обращало на себя внимание наличие тенденции в более тяжелой степени атак и большей распространенности поражения кишечника, особенно при ЯК ($p = 0,048$) у лиц с сочетанным течением ВЗК и НАЖБП в отличие от изолированных вариантов ВЗК (табл. 1).

У пациентов из группы НАЖБП избыточная масса тела и ожирение встречались в 1,5 раза чаще, чем у лиц в группе ВЗК и ВЗК+НАЖБП ($p = 0,04$, $p = 0,39$). Пациентов с отягощенной наследственностью по ССЗ и хроническим заболеваниями печени, а также курильщиков было несколько больше в группе с изолированной НАЖБП ($p > 0,05$). В группе с ассоциированной патологией в 2 раза чаще наблюдались пациенты с НАСГ ($p = 0,041$) и на 9,2 % было больше лиц с вероятным фиброзом ($p = 0,05$) (табл. 2).

Таблица 1 – Характеристика пациентов групп сравнения (ВЗК и ВЗК+НАЖБП)

Показатель / Пациенты		ВЗК (<i>n</i> = 20)		ВЗК+НАЖБП (<i>n</i> = 20)	
Фенотип ВЗК	ЯК, <i>n</i> (%)	12 (60, 0)		11 (55,0)	
	БК, <i>n</i> (%)	8 (40, 0)		9 (45,0)	
Возраст, Ме [25;75] лет		37,0 [26;53,5]		44 [37;49]	
Пол	Мужчины, <i>n</i> (%)	12 (60,0)		9 (45,0)	
Тяжесть атаки		БК	ЯК	БК	ЯК
Легкая, <i>n</i> (%)		3 (37,5)	6 (50,0)	3 (33,34)	2 (18,18)
Средняя, <i>n</i> (%)		4 (50,0)	5 (41,66)	4 (44,44)	6 (54,54)
Тяжелая, <i>n</i> (%)		1 (12,5)	1 (8,34)	2 (22,22)	3 (27,27)
Локализация поражения при БК					
Терминальный илеит, <i>n</i> (%)		3 (37,5)		1 (11,11)	
Колит, <i>n</i> (%)		3 (37,5)		5 (55,55)	
Илеоколит, <i>n</i> (%)		2 (25,0)		3 (33,33)	
Локализация поражения при ЯК					
Проктит, <i>n</i> (%)		1 (7,69)		1 (9,1)	
Левостороннее, <i>n</i> (%)		9 (69,23)		5 (45,45)*	
Тотальное, <i>n</i> (%)		2 (15,38)		5 (45,45)*	
Длительность заболевания (стаж ВЗК)					
Стаж заболевания до 1 года, <i>n</i> (%)		10 (50,0)		11 (55,0)	
Стаж заболевания более 1 года, <i>n</i> (%)		4 (20,0)		4 (20,0)	
Впервые выявленное, <i>n</i> (%)		6 (30,0)		5 (25,0)	

Примечание: * – *p* – статистически значимые различия (критерий χ^2).

Таблица 2 – Характеристика пациентов групп сравнения (НАЖБП и ВЗК+НАЖБП)

Показатель / Пациенты		НАЖБП (<i>n</i> = 22)	ВЗК + НАЖБП (<i>n</i> = 20)
Фенотип НАЖБП	Стеатоз, <i>n</i> (%)	17 (77,27)	8 (40,0)*
	НАСГ, <i>n</i> (%)	5 (22,73)	12 (60,0)*
Стеатоз по УЗИ	1-я степень, <i>n</i> (%)	4 (18,18)	3 (15,0)
	2-я степень, <i>n</i> (%)	11 (50,0)	5 (25,0)
	3-я степень, <i>n</i> (%)	7 (31,81)	12 (60,0)*

Вероятный фиброз, <i>n</i> (%)		7 (31,8)	8 (40,0)
Возраст, Ме [25;75] лет		37 [32,5;47]	44 [37;49]
Пол	Мужчины, <i>n</i> (%)	10 (45,45)	9 (45,0)

Примечание: * – *p* – статистически значимые различия (критерий χ^2).

Состояние гемостаза в период атаки у лиц с изолированными ВЗК. Изучение отдельных звеньев системы гемостаза в группах сравнения показало значимые количественные особенности компонентов сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с ВЗК, заключающиеся в более высоком уровне тромбоцитов, а также большей величине показателя ВЭФ, особенно при тяжелых атаках заболевания (табл. 3).

Таблица 3 – Результаты сравнительного анализа показателей гемостаза в зависимости от тяжести атаки ВЗК

Показатель	Тяжесть атаки ВЗК			<i>P</i> _{мультигр.}
	легкая	средняя	тяжелая	
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	224,5 [190; 226]	326 [250; 378]	417 [183; 566]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,100 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,151 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,013*
ВЭФ, пг/мл	315,0 [299; 350]	445 [347; 463]	636,0 [543; 644]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,132 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,047* <i>p</i> ₁₋₃ = 0,006*
Фибриноген, г/л	5,11 [4,10; 7,11]	5,65 [4,95; 7,51]	7,70 [4,10; 8;40]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,05 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,084 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,006*

Примечание: *p*_{мультигрупповое} – *p* < 0,017, * – статистически значимые различия (критерий Манна–Уитни при попарном сравнении *p*_{1,2,3}).

По количеству тромбоцитов в зависимости от фенотипа заболевания (ЯК или БК) и распространенности поражения статистически значимых различий выявлено не было (*p* > 0,05). Однако получены значимые различия между фенотипом ВЗК и уровнем ВЭФ: у пациентов с ЯК уровень ВЭФ составил 360 [310,45; 391,50] пг/мл, у пациентов с БК – 528,85 [318,45; 576,17] пг/мл (*p* = 0,034), и данная взаимосвязь была подтверждена корреляционным анализом (*p* = 0,03, *r* = 0,871).

При оценке показателей коагуляционного гемостаза было выявлено статистически значимое различие по уровню фибриногена в зависимости от тяжести атаки ВЗК (см. табл. 3). Корреляционный анализ подтвердил наличие связи средней силы между уровнем фибриногена и тяжестью атаки (*r* = 0,421, *p* = 0,04). Между остальными показателями коагулограммы и фенотипом ВЗК, тяжестью атаки, распространенностью патологического процесса значимых корреляций выявлено не было.

Были получены статистически значимые различия по уровню РАІ-1 в зависимости от фенотипа ВЗК: РАІ-1 выше в группе БК, чем у пациентов с ЯК (*p* = 0,01). Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал взаимосвязь РАІ-1 с тяжестью атаки ВЗК (*r* = 0,789, *p* = 0,00). Также выявлена значимая связь между концентрацией РАІ-1 и величиной СРБ (*r* = 0,489, *p* = 0,024). Статистически значимых корреляций между уровнем РАІ-1 и распространенностью поражения кишечника выявлено не было.

При оценке уровня гомоцистеина было отмечено, что в зависимости от тяжести атаки его величина возрастала. Так, в группе пациентов с тяжелой атакой гомоцистеин был в 2 раза выше, чем

у пациентов с легкой ($p=0,04$) и в 1,6 раза выше, чем у пациентов со средней атакой заболевания ($p=0,05$) (рис. 2).

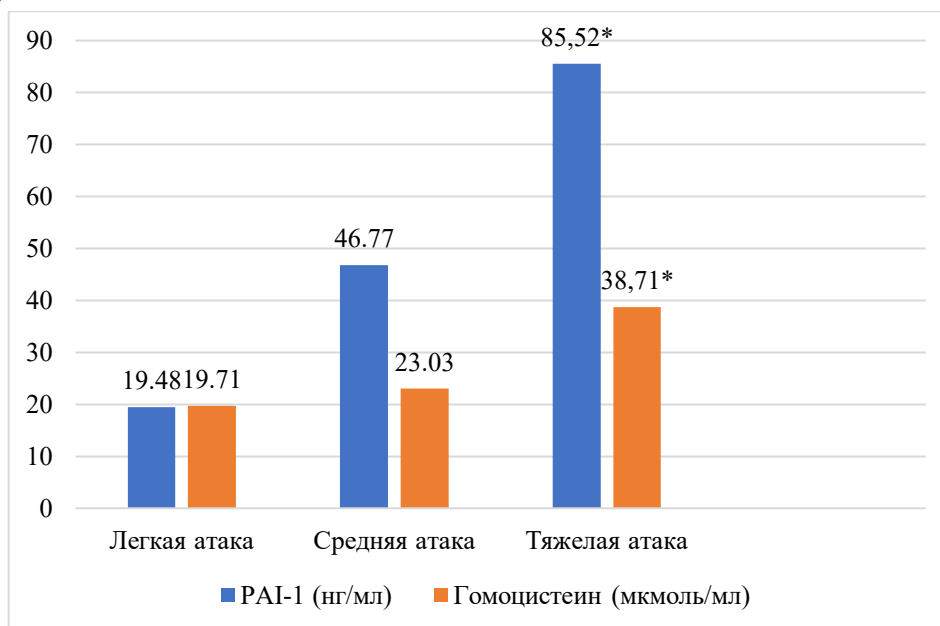


Рисунок 2 – Среднее значение РАI-1 и гомоцистеина. * – статистически значимые различия ($p_{\text{мультигрупповое}} < 0,017$) в зависимости от тяжести атаки ВЗК

Корреляционный анализ продемонстрировал значимую взаимосвязь гомоцистеина со степенью тяжести атаки ($p = 0,031$, $r = 0,784$) и маркером системного воспаления а-2 глобулином ($p = 0,05$, $r = 0,587$). Между фенотипом ВЗК, локализацией патологического процесса и уровнем гомоцистеина статистически значимых корреляций не было выявлено.

В связи с прямой связью большинства показателей системы гемостаза с маркерами системного воспаления также была дана характеристика воспалительного профиля в группе ВЗК. При оценке уровней острофазовых белков у пациентов с ВЗК было отмечено, что тяжесть атаки и распространенность поражения кишечника ассоциируются с более высокими показателями фибриногена и СОЭ.

Состояние гемостаза у лиц с изолированной НАЖБП. Для решения одной из поставленных задач были обследованы пациенты с изолированной НАЖБП с учетом изучаемых звеньев системы гемостаза.

При исследовании тромбоцитарного звена гемостаза отмечено, что количество тромбоцитов при НАСГ носило лишь характер тенденции к увеличению, статистически значимых различий по количеству тромбоцитов при стеатозе печени и НАСГ выявлено не было ($p > 0,05$). Также не было выявлено статистически значимых различий между количеством тромбоцитов и степенью стеатоза ($p > 0,05$) и наличием фиброза печени ($p > 0,05$).

Величина ВЭФ при НАЖБП отличалась в зависимости от фенотипа заболевания (стеатоз, НАСГ). При НАСГ уровень ВЭФ был 342,36 [311,21; 400,4] пг/мл против 300,67 [299; 314,2] пг/мл при стеатозе ($p = 0,04$). Также у пациентов с фиброзом печени значение ВЭФ было выше в 1,5 раза, чем у пациентов с минимальной вероятностью фиброза: 388,91 [366,8; 400] пг/мл против 302,56 [316,2; 324,0] пг/мл ($p = 0,04$). Данные были подтверждены корреляционным анализом: выявлена положительная умеренная взаимосвязь между уровнем ВЭФ и стеатозом ($r = 0,659$, $p = 0,039$), ВЭФ и воспалением (АЛТ) ($r = 0,524$, $p = 0,022$) и ВЭФ и вероятностным фиброзом ($r = 0,711$, $p = 0,039$).

Оценивая концентрацию РАI-1 в зависимости от фенотипа НАЖБП, было установлено, что средний уровень РАI-1 у пациентов с НАСГ превышал соответствующий показатель у пациентов со стеатозом в 1,8 раза ($p = 0,04$). Подобные результаты были получены и при анализе концентрации

гомоцистеина: у пациентов с НАСГ уровень данного показателя оказался выше в 1,7 раза по сравнению с пациентами со стеатозом ($p = 0,04$).

Различий по показателям «классической» коагулограммы (АПТВ, ПТИ, МНО, ПТВ) в зависимости от фенотипа НАЖБП зафиксировано не было.

Среди показателей системного воспаления у лиц с различными фенотипами НАЖБП только СРБ имел тенденцию к повышению у пациентов с НАСГ по сравнению с пациентами со стеатозом ($p > 0,05$).

Характеристика пациентов ВЗК+НАЖБП. При оценке степени значимости различий между группами выявлена крайне высокая ($p < 0,001$) и высокая ($p < 0,01$) статистическая достоверность различий между группами сравнения по показателям сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (табл. 4).

Таблица 4 – Результаты сравнительного анализа показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в группах

Показатель / Пациенты	ВЗК (1) $n = 20$	ВЗК+НАЖБП (2) $n = 20$	НАЖБП (3) $n = 22$	$P_{\text{мультигр.}}$
Тромбоциты, $\times 10^9 / \text{л}$	367,0 [319; 414]	373,0 [263; 485]	240,0 [219,5; 255,0]	$p_{1-2} = 1,0$ $p_{2-3} = 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,000^*$
ВЭФ, пг/мл	440,0 [360,0; 487,5]	499,0 [450; 560]	347,5 [299; 400]	$p_{1-2} = 0,359$ $p_{2-3} = 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,016^*$

Примечание: $p_{\text{мультигрупповое}} - p < 0,017$, * – статистически значимые различия (критерий Манна–Уитни при попарном сравнении $p_{1,2,3}$).

При изучении коагуляционного звена гемостаза обнаружено, что у пациентов с ВЗК+НАЖБП уровень АПТВ, ПТВ и фибриногена был выше, чем у пациентов в группах ВЗК и НАЖБП, однако статистически значимой достоверности различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Однако в группе ВЗК+НАЖБП величины показателей РАІ-1 и гомоцистеина были выше, чем в изолированных группах (табл.5).

Таблица 5 – Результаты сравнительного анализа величин РАІ-1 и гомоцистеина в группах

Показатель / Пациенты	ВЗК (1) $n = 20$	ВЗК+НАЖБП (2) $n = 20$	НАЖБП (3) $n = 22$	$P_{\text{мультигр.}}$
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,9 [9,95; 18,45]	14,70 [9,82; 48,00]	9,40 [7,40; 15,00]	$p_{1-2} = 0,005^*$ $p_{2-3} = 0,007^*$ $p_{1-3} = 0,04^*$
РАІ-1, нг/мл	38,0 [24,5; 67,0]	67,0 [41,4; 118,0]	32,0 [28,0; 36,0]	$p_{1-2} = 0,006^*$ $p_{2-3} = 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,166$

Примечание: $p_{\text{мультигрупповое}} - p < 0,017$, * – статистически значимые различия (критерий Манна–Уитни при попарном сравнении $p_{1,2,3}$).

Значения показателей маркеров системного воспаления и их сравнительный анализ представлены в таблице 6. При этом в группе с сочетанным течением заболеваний активность воспалительных тестов была достоверно выше, в том числе величина СРБ была выше в 4,4 раза, чем у пациентов в группе НАЖБП, и в 1,5 раза – по сравнению с пациентами с изолированными ВЗК (табл. 6).

Параметры, характеризующие функциональное состояние печени и липидный профиль пациентов, представлены в таблице 7.

Таблица 6 – Результаты сравнительного анализа показателей системного воспаления в группах

Показатель / Пациенты	ВЗК (1) <i>n</i> = 20	ВЗК+НАЖБП (2) <i>n</i> = 20	НАЖБП (3) <i>n</i> = 22	<i>P</i> _{мультигр.}
СОЭ, мм/час	21,1 [20,5; 41,5]	37,5 [22,5; 46,0]	12,5 [8,0; 17,5]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,009* <i>p</i> ₂₋₃ = 0,000* <i>p</i> ₁₋₃ = 0,031*
СРБ, мг/л	9,7 [6,35; 33,7]	14,8 [7,45; 42,70]	3,9 [2,1; 5,2]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,016* <i>p</i> ₂₋₃ = 0,001* <i>p</i> ₁₋₃ = 0,001*
α-2-глобулин, %	9,41 [8,66; 11,40]	14,50 [10,20; 18,55]	5,14 [4,1; 8,38]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,102 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,001* <i>p</i> ₁₋₃ = 0,009*
Фибриноген, г/л	3,3 [3,1; 4,4]	4,9 [3,3; 6,9]	2,3 [2,0; 3,0]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,303 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,001* <i>p</i> ₁₋₃ = 0,001*

Примечание: *p*_{мультигрупповое} – *p* < 0,017, * – статистически значимые различия (критерий Манна–Уитни при попарном сравнении *p*_{1,2,3}).

Таблица 7 – Результаты сравнительного анализа печеночных маркеров и липидного спектра в группах

Показатель / Пациенты	ВЗК (1) <i>n</i> = 20	ВЗК+НАЖБП (2) <i>n</i> = 20	НАЖБП (3) <i>n</i> = 22	<i>P</i> _{мультигр.}
АСТ, ед/л	17,1 [13,2; 34,4]	24,5 [20,0; 47,5]	32,4 [17,0; 56,2]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,005* <i>p</i> ₂₋₃ = 0,037* <i>p</i> ₁₋₃ = 0,003*
АЛТ, ед/л	25,0 [16,2; 27,0]	36,4 [32,8; 62,5]	48,4 [22,0; 76,8]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,014* <i>p</i> ₂₋₃ = 0,02* <i>p</i> ₁₋₃ = 0,001*
ГГТП, ед/л	20,2 [13,4; 36,0]	64,7 [22,4; 92,8]	57,5 [31,4; 88,5]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,000* <i>p</i> ₂₋₃ = 0,09 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,001*
Билирубин общий, мкмоль/л	10,10 [8,10; 11,89]	10,95 [5,90; 19,70]	11,45 [8,19; 15,20]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,11 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,617 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,11
Холестерин общий, ммоль/л	4,2 [3,95; 5,05]	7,75 [4,55; 9,30]	7,02 [4,1; 8,4]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,002* <i>p</i> ₂₋₃ = 0,408 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,004*
ЛПНП, ммоль/л	1,2 [0,8; 1,8]	4,1 [2,1; 4,7]	3,26 [2,0; 4,1]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,001* <i>p</i> ₂₋₃ = 0,07 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,003*
ЛПОНП, ммоль/л	1,9 [0,90; 2,40]	2,9 [1,68; 3,50]	2,12 [0,90; 2,40]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,004* <i>p</i> ₂₋₃ = 0,064 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,006*
ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,8; 1,7]	0,8 [0,6; 1,6]	0,9 [0,6; 1,2]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,046* <i>p</i> ₂₋₃ = 0,064 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,06
ТГ, ммоль/л	1,4 [0,9; 1,7]	3,02 [1,7; 4,1]	2,86 [1,3; 3,8]	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,006* <i>p</i> ₂₋₃ = 0,11 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,002*

Примечание: $p_{\text{мультигрупповое}} - p < 0,017$, * – статистически значимые различия (критерий Манна–Уитни при попарном сравнении $p_{1,2,3}$).

Более значимые изменения в показателях печеночного профиля (синдром цитолиза) и липидного спектра (гиперхолестеринемия и дислипидемия) были выявлены у пациентов с изолированной НАЖБП (табл. 7). Однако повышение основных величин было минимальным и, как правило, не превышало нормальные значения в 2 раза. При этом в группе ВЗК+НАЖБП были отмечены статистически значимые различия по сравнению с группой изолированных ВЗК: от 1,5 до 2 раз выше значения печеночного цитолиза ($p = 0,014$), гипер ГГТПемии, ($p = 0,000$), повышен холестерин ($p = 0,002$), ТГ ($p = 0,006$), ЛПНП ($p = 0,001$) и снижены ЛПВП ($p = 0,046$),

Степень стеатоза печени, по данным УЗИ, была статистически достоверно выше у пациентов группы ВЗК+НАЖБП ($p < 0,017$) (рис. 3).

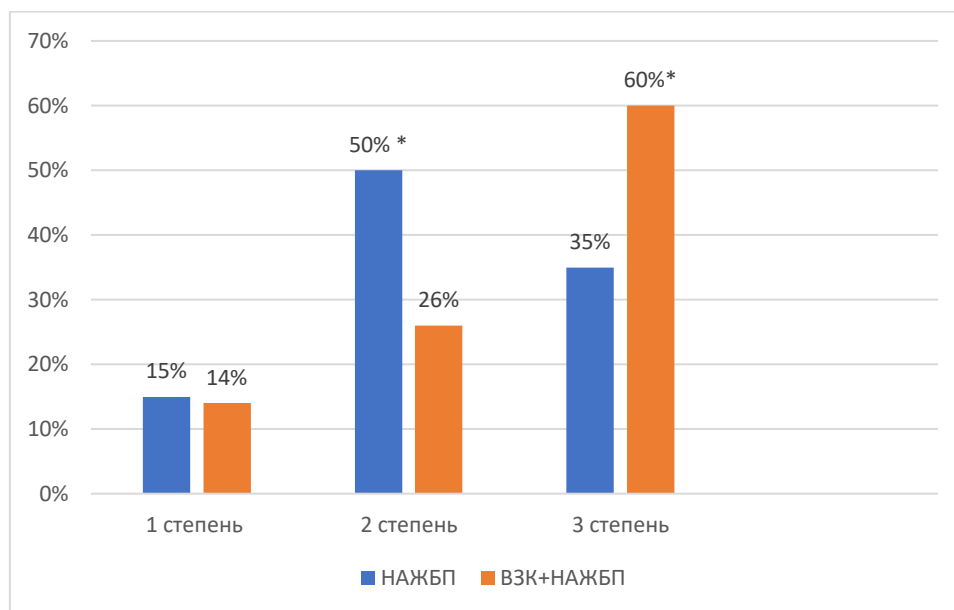


Рисунок 3 – Результаты сравнительного анализа степени стеатоза, по данным УЗИ, у пациентов с НАЖБП и ВЗК+НАЖБП, $p_{\text{мультигрупповое}} - p < 0,017$, * – статистически значимые различия (критерий Манна–Уитни при попарном сравнении)

При оценке вероятности фиброза печени по шкале ВААТ у пациентов с НАЖБП вероятностный фиброз был обнаружен у 7 человек (31,81 %), среди лиц с ВЗК+НАЖБП – у 12 (60 %) ($p = 0,002$).

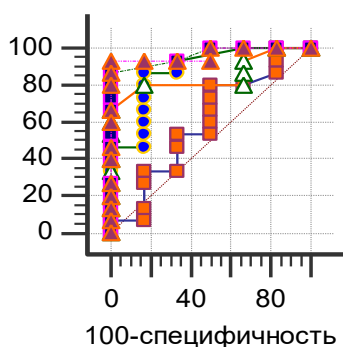
В рамках настоящего исследования были проанализированы полиморфизмы генов, ассоциированных с фибринолизом (полиморфизм гена *PAI-1* (rs1799768)), воспалением (промоторный полиморфизм *IL 6* (rs1800795)) и дисфункцией эндотелия (полиморфизм *VEGFA* (rs2146323)).

Отличительными для группы ВЗК+НАЖБП были: 1. Для гена *PAI-1* чаще встречался генотип 5G/4G (40±10,9 5% 0,26 (ДИ 0,06–1,21)), который ассоциировался с повышенным уровнем PAI-1 в крови, что предполагает его рассмотрение как диагностического маркера тромбофилии у данной когорты пациентов. 2. Для гена *IL-6* доминировал по обнаружению генотип G/G 45,0±11,12 % 0,28 (ДИ 1,55–10,11), который коррелировал ($p < 0,05$) с уровнем провоспалительных маркеров: СРБ и α -2-глобулина и может быть рассмотрен как маркер системного воспаления у данной когорты больных. 3. Для гена *VEGF* в группе доминировал генотип A/A (50,0±11,18 % 0,18 (ДИ 0,08–4,21)), который находится в тесной корреляции с уровнем сывороточного ВЭФ и является индикатором нарушения

функций эндотелия сосудов. Однако нужно признать, что для объективизации генетических показателей у изучаемых групп пациентов, а также группы контроля, размер выборки был недостаточен.

Предикторные модели. Отдельным фрагментом нашего исследования была разработка математических моделей, позволяющих определять тяжесть атаки ВЗК и риски вероятности фиброза печени. Для каждой группы пациентов при проведении многофакторного анализа были выделены параметры, которые имели предикторные свойства и максимально зависели от активности ВЗК и структурно-функционального состояния печени. Репрезентативность формул была подтверждена клиническими примерами.

Прогнозирование тяжести атаки. В качестве предикторов тяжести атаки для лиц с изолированной ВЗК оказались: гомоцистеин, ВЭФ, PAI-1, фибриноген и СОЭ (рис. 4). Чувствительность модели – 93,3 %, специфичность – 100 %.



Площадь под ROC-кривой:

- PAI-1 – AUC $0,594 \pm 0,158$ (ДИ $0,361-0,800$).
- СОЭ – AUC $0,878 \pm 0,00928$ (ДИ $0,662-0,978$).
- Фибриноген – AUC $0,850 \pm 0,0853$ (ДИ $0,628-0,966$).
- Гомоцистеин – AUC $0,961 \pm 0,003$ (ДИ $0,775-1,000$).
- ВЭФ – AUC $0,967 \pm 0,003$ (ДИ $0,783-1,000$).

Рисунок 4 – ROC-кривая для маркеров-предикторов тяжести атаки ВЗК

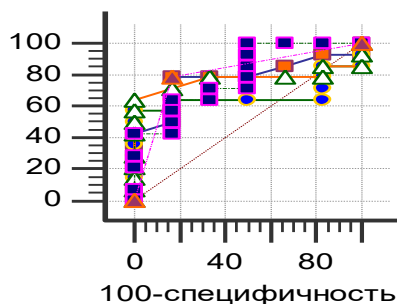
Уравнение множественной регрессии:

$$Y = -0,2231 + 0,0035 \cdot X_1 + 0,0045 \cdot X_2 + 0,0978 \cdot X_3 + 0,0180 \cdot X_4 + 0,0011 \cdot X_5,$$

где Y – прогнозируемое значение атаки, X_1 – PAI-1 (нг/мл), X_2 – СОЭ (мм/час), X_3 – фибриноген (г/л), X_4 – гомоцистеин (мкмоль/л), X_5 – ВЭФ (л/мл), $-0,2231$ – константа; $0,0035$, $0,0045$, $0,0978$, $0,0180$, $0,0011$ – коэффициенты, вычисленные методом множественной регрессии.

При значении $Y = 0$ – нет атаки (ремиссия), в интервале от $0,4$ до $1,4$ – атака соответствует легкой степени, при $1,5$ до $2,4$ – средней, при $Y \geq 2,5$ – тяжелой степени.

В группе ВЗК+НАЖБП наибольшей предикторной значимостью в отношении тяжести атаки обладали следующие показатели: PAI-1, АЛТ, ВЭФ, гомоцистеин и наличие абдоминальной боли. Согласно полученным результатам, модель характеризовалась чувствительностью – 92,9 % и специфичностью – 83,3 % (рис. 5).



Площадь под ROC-кривой:

- *РАI-1* – $AUC\ 0,780 \pm 0,109$ (ДИ $0,541-0,931$).
- *Гомоцистеин* – $AUC\ 0,667 \pm 0,125$ (ДИ $0,424-0,858$).
- *АЛТ* – $AUC\ 0,774 \pm 0,109$ (ДИ $0,535-0,928$).
- *ВЭФ* – $AUC\ 0,798 \pm 0,114$ (ДИ $0,561-0,941$).
- *Абдоминальная боль* – $AUC\ 0,810 \pm 0,101$ (ДИ $0,574-0,948$).

Рисунок 5 – ROC-кривая для маркеров-предикторов тяжести атаки при ВЗК+НАЖБП

Построенное уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:

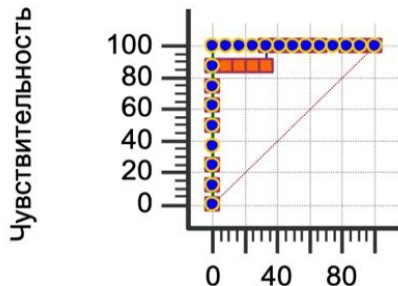
$$Y = -1,1014 + 0,1833 \times X_1 + 0,0043 \times X_2 - 0,0001 \times X_3 - 0,0041 \times X_4 + 0,3493 \times X_5,$$

где Y – прогнозируемое значение атаки, X_1 – РАI-1 (нг/мл), X_2 – гомоцистеин (мкмоль/л), X_3 – АЛТ (ед/л), X_4 – ВЭФ (пг/мл), X_5 – абдоминальная боль (1 – есть, 2 – нет), $-1,1014$ – константа, $0,1833$, $0,0043$, $0,0001$, $0,0041$, $0,3493$ – коэффициенты, вычисленные методом множественной регрессии.

При значении $Y = 0$ – нет атаки (ремиссия), в интервале от $0,4$ до $1,4$ – атака соответствует легкой степени, при $1,5$ до $2,4$ – средней, при $Y \geq 2,5$ – тяжелой степени.

Прогнозирование вероятности фиброза печени. В группе НАЖБП наибольшей предикторной ценностью в отношении риска вероятности фиброза печени обладали: ВЭФ, СОЭ, фибриноген, гомоцистеин, ЛПОНП, АЛТ и РАI-1. Было также построено уравнение множественной регрессии. Однако модель оказалась недостаточно эффективной и обладала неудовлетворительными показателями адекватности.

В группе ВЗК+НАЖБП наибольшей предикторной значимостью обладали два показателя: гомоцистеин и РАI-1. Модель имеет чувствительность – $87,5\%$ и специфичность – 100% (рис. 6).



Площадь под ROC-кривой:

- *РАI-1* – $AUC\ 0,920 \pm 0,004$ (ДИ $0,832-1,000$).
- *Гомоцистеин* – $AUC\ 0,958 \pm 0,045$ (ДИ $0,764-0,999$).

100-специфичность

Рисунок 6 – ROC-кривая для маркеров-предикторов фиброза печени при ВЗК+НАЖБП

Уравнение множественной регрессии:

$$Y = -0,3252 + 0,0010 \cdot X_1 + 0,0094 \cdot X_2,$$

где Y (округленное до целого) – прогнозируемая вероятность фиброза (0 – нет, 1 – есть), X_1 – гомоцистеин (мкмоль/л), X_2 – РАI-1 (нг/мл), $-0,3252$ – константа, $0,0010$ и $0,0094$ – коэффициенты, вычисленные методом множественной регрессии.

Таким образом, изучение параметров системы гемостаза и структурно-функционального состояния печени у пациентов с сочетанной патологией ВЗК и НАЖБП позволило выделить характерные изменения, которые связаны с клинической тяжестью атаки ВЗК и маркерами печеночного воспаления и фиброза. Эти данные позволяют рассматривать показатели системы гемостаза в качестве потенциальных биомаркеров для ранней стратификации риска и индивидуализации базисной терапии при ВЗК. Более того, настоящее исследование демонстрирует, что сочетание двух патологий ВЗК и НАЖБП создает условия для повышенного тромботического риска в долгосрочном периоде.

Для подтверждения научной гипотезы и результатов, полученных в ходе настоящего исследования о повышенном риске тромбофилических событий у пациентов с ВЗК и НАЖБП, был проведен дистанционный мониторинг через систему «Промед» (Пермский край) пациентов, включенных в исследование. Основная цель была выявить лиц с кардиоваскулярными и тромбогенными событиями за период 2022–2025 гг.

В итоге были найдены 3 пациента (1 – с БК и стеатогепатитом, 1 – с ЯК и стеатогепатитом и 1 – с изолированной БК) с острыми тромботическими состояниями различной локализации (клинические случаи представлены в тексте диссертации). Данные случаи еще раз подтверждают информацию о том, что пациенты с ВЗК, и в особенности с ВЗК в сочетании с НАЖБП (фенотип – стеатогепатит), имеют повышенный риск тромбофилических событий, что коррелирует со степенью распространенности воспалительного процесса в кишечнике, тяжестью течения ВЗК и характером воспалительных и фибротических процессов в печени. Не исключено, что особую роль для данных рисков играют и генетические детерминанты, кодирующие ряд белков системного воспаления, дисфункции эндотелия и тромбофилии. Но эти обстоятельства требуют продолжения исследований в данном направлении и расширения объема выборки.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность сочетанного течения ВЗК и жировой болезни печени на примере Пермской региональной клиники, специализирующейся по ведению пациентов с ВЗК, представлена в 28,2 % случаев, при этом у лиц с язвенным колитом данная ассоциация наблюдается в 1,5 раза чаще, чем при болезни Крона.

2. Тромбофилическое состояние характерно преимущественно для ВЗК при тяжелой атаке (74,5 % случаев) и распространенном воспалительном процессе в кишечнике (32,4 % случаев). При изолированном стеатозе печени и стеатогепатите протромбогенных сдвигов в гемостазе выявлено не было. При стеатогепатите отмечены тенденции в формировании дисфункции эндотелия (значение ВЭФ в 1,2 раза выше по сравнению с группой стеатоза) и дисфункции фибринолиза (величина PAI-1 в 0,8 раза выше по сравнению с группой стеатоза).

3. Особенности гемостаза для пациентов с ВЗК в стадии обострения и стеатогепатитом характеризуются дисбалансом в системе коагуляции (PAI-1 и гомоцистеин в 2 раза выше референсных значений), что коррелирует со степенью системного воспаления и выраженностью гипер- и дислипидемии ($p < 0,05$).

4. Структурно-функциональное состояние печени у лиц с коморбидной патологией в отличие от группы с изолированным течением НАЖБП характеризуется большей частотой встречаемости выраженной степени (3-й степени) стеатоза печени (60 % случаев против 35 %, $p = 0,0314$), стеатогепатита (60 % случаев, против 22,73 %, $p = 0,023$) и фиброза печени (40 % случаев, против 31,8 %, $p = 0,048$), особенно у пациентов с язвенным колитом. При этом в группе ВЗК+НАЖБП, по сравнению с пациентами с изолированными ВЗК, наблюдались изменения в липидном спектре, характерные для дислипидемии Па и Пб типов в 24 % случаев.

5. Установлено, что в качестве дополнительных факторов тяжести атаки у пациентов ВЗК + НАЖБП могут являться величины: РАИ-1 ($r = 0,912$; $p = 0,0001$), АЛТ ($r = 0,786$; $p < 0,0001$), ВЭФ ($r = 0,950$; $p < 0,0001$), гомоцистеин ($r = 0,868$; $p < 0,0001$), абдоминальная боль ($r = 0,773$; $p < 0,0001$).

6. У пациентов с ВЗК в сочетании с НАЖБП выявлены факторы, ассоциированные с вероятностью наличия фиброза печени: возраст пациента ($r = 0,514$, $p = 0,005$), стаж ВЗК ($r = 0,642$, $p = 0,001$), распространенность поражения кишечника ($r = 0,54$, $p = 0,04$), величины РАИ-1 ($r = 0,935$; $p < 0,0001$) и ВЭФ ($r = 0,816$; $p = 0,0001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с ассоциированным течением ВЗК и НАЖБП относятся к группе повышенного тромбогенного риска, что требует превентивного обследования данной когорты лиц для уточнения фонового состояния звеньев системы гемостаза, особенно сосудисто-тромбоцитарного и фибринолитического, еще до начала противовоспалительной и иммунокорректирующей терапии с целью своевременной коррекции выявленных нарушений.

2. Для оценки тяжести атаки ВЗК при его сочетании с НАЖБП может быть использована математическая модель: $Y = -1,1014 + 0,1833 \cdot X_1 + 0,0043 \cdot X_2 - 0,0001 \cdot X_3 - 0,0041 \cdot X_4 + 0,3493 \cdot X_5$, где X_1 – РАИ-1 (нг/мл), X_2 – гомоцистеин (мкмоль/л), X_3 – АЛТ (ед/л), X_4 – ВЭФ (пг/мл), X_5 – боли в животе (1 – есть, 2 – нет). При значении $Y = 0$ – нет атаки (ремиссия), в интервале от 0,4 до 1,4 – атака соответствует легкой степени, при 1,5 до 2,4 – средней, при $Y \geq 2,5$ – тяжелой степени.

3. Для неинвазивной диагностики вероятности фиброза печени у лиц с ВЗК + НАЖБП не могут быть использованы традиционные шкалы, содержащие значение уровня тромбоцитов. В данном случае может быть применена математическая формула: $Y = -0,3252 + 0,0010 \cdot X_1 + 0,0094 \cdot X_2$, где X_1 – гомоцистеин (мкмоль/л), X_2 – РАИ-1 (нг/мл). Y (округленное до целого) – прогнозируемая вероятность фиброза (0 – нет, 1 – есть).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Важным направлением является изучение системы гемостаза у пациентов с коморбидной патологией – ВЗК и НАЖБП – с целью формирования предикторных шкал тромбогенного риска, гепатологического неблагоприятного прогноза и кардиоваскулярных событий. Отдельное направление – это мониторинг и своевременная коррекция показателей гемостаза и состояния печени у данной когорты пациентов, находящихся на базисной противовоспалительной, иммуносупрессивной и гепатотропной терапии с целью повышения качества оказания медицинской помощи.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список работ, опубликованных в журналах, рекомендуемых ВАК

Министерства образования и науки РФ

1. **Трапезникова, А. А.** Особенности сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и неалкогольной жировой болезнью печени / **А. А. Трапезникова** // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т 42, № 3. – С. 120–129. (К-2)

2. **Трапезникова, А.А.** Коагуляционное звено гемостаза и система фибринолиза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и неалкогольной жировой болезнью печени / О. В. Хлынова, **А. А. Трапезникова** // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2025. – № 3. – С. 62–65. (К-3)

3. **Трапезникова, А. А.** Воспалительные заболевания кишечника и сердечно-сосудистая патология: патогенетические взаимосвязи и возрастные особенности / О. В. Хлынова, Е. А. Степина, **А. А. Трапезникова** // Терапия. – 2022. – Т 8, № 7. – С. 54– 58. (К-2)

Список работ в журналах и сборниках конференций

4. **Трапезникова, А. А.** Assessing the risk of thromboembolic events in patients with inflammatory bowel disease / **А. А. Трапезникова** // Научно-практическая конференция с международным участием студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых до 35 лет: сборник трудов. – Пермь, 2023. – С. 410–412.

5. **Трапезникова, А. А.** Оценка риска тромбоэмболических событий у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / **А. А. Трапезникова**, О. В. Хлынова // Сборник научной сессии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера: материалы научной конференции. – Пермь, 2023. – С. 124–129.

6. **Трапезникова, А. А.** Воспалительные заболевания кишечника и неалкогольная жировая болезнь печени: особенности коморбидности / **Трапезникова А. А.**, О. В. Хлынова // Сборник XIX Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых: материалы научной конференции. – Москва, 2024. – С. 60–61.

7. **Трапезникова, А. А.** Воспалительные заболевания кишечника и маркеры тромбофилии / **А. А. Трапезникова**, О. В. Хлынова, Е. А. Степина // Материалы 1-й региональной гастроэнтерологической научно-практической конференции «Пермский период гастроэнтерологии». – Пермь, 2024. – С. 44–45.

8. **Трапезникова, А. А.** Оценка рисков тромботических осложнений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / **А. А. Трапезникова**, О. В. Хлынова // Научно-практическая конференция с международным участием студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых: сборник трудов. – Пермь, 2024. – С. 104–105.

9. **Трапезникова, А. А.** Особенности гемостаза у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени / **А. А. Трапезникова**, О. В. Хлынова // Сборник тезисов журнала Терапия. XIX национальный конгресс терапевтов. – Москва, 2024. – С. 315.

10. **Трапезникова, А. А.** Особенности тромбофилического состояния у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и неалкогольной жировой болезнью печени / **А. А. Трапезникова** // Сборник научной сессии ПГМУ: материалы научной конференции. – 2025. – С. 284–286.

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ВКП – внекишечные проявления

ВЭФ – васкулоэндотелиальный фактор роста

ИЛ – интерлейкин

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

ОХ – общий холестерин
ПТВ – протромбиновое время
ПТИ – протромбиновый индекс
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СРБ – С-реактивный белок
ТГ – триглицериды
УЗИ ОБП – ультразвуковое исследование органов брюшной полости
ЯК – язвенный колит
РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1