

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН

Хлынова Ольга Витальевна

Пермь – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Воспалительные заболевания кишечника. Современное состояние вопроса этиопатогенеза и гепатобилиарной коморбидности	12
1.2. Неалкогольная жировая болезнь печени. Актуальность проблемы и особенности течения НАЖБП при ВЗК	19
1.3. Система гемостаза как патогенетическая и прогностическая составляющая при ВЗК и НАЖБП	24
ГЛАВА 2. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1. Дизайн исследования. Объем наблюдения.....	31
2.2. Материалы и методы исследования	34
2.2.1. Общеклиническое обследование. Клинико-демографическая характеристика групп сравнения.....	34
2.2.2. Методы верификации ВЗК	40
2.2.3. Методы верификации НАЖБП.....	40
2.2.4. Дополнительные лабораторные тесты	42
2.3. Методы статистической обработки данных.....	44
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА, СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ВЗК, НАЖБП И ПРИ СОЧЕТАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	47
3.1. Особенности гемостаза у пациентов с ВЗК.....	47
3.2. Особенности гемостаза у пациентов с НАЖБП	55
3.3. Особенности гемостаза и состояния печени у пациентов с ВЗК+НАЖБП	61
3.4. Генетический профиль патогенетических звеньев у пациентов с ВЗК, НАЖБП и моноформами заболевания	67
ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРНЫЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ВЗК, НАЖБП, ВЗК+НАЖБП)	73
4.1. Прогнозирование тяжести атаки у пациентов с ВЗК	73
4.2. Прогнозирование развития фиброза у пациентов с НАЖБП	78
4.3. Прогнозирование тяжести атаки у пациентов с ВЗК+НАЖБП.....	80
4.4. Прогнозирование развития фиброза у пациентов с ВЗК+НАЖБП.....	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	88
ВЫВОДЫ	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	102
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	104

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВКП – внекишечные проявления

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ВЭФ – васкулоэндотелиальный фактор роста

ИЛ – интерлейкин

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПС – липополисахариды

МНО – международное нормализованное отношение

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

ОХ – общий холестерин

ПТВ – протромбиновое время

ПТИ – протромбиновый индекс

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ФК – фекальный кальпротектин

ЯК – язвенный колит

ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

ASCA – антитела к *Saccharomyces cerevisiae*

GWAS – исследования полногеномных ассоциаций

НСу – гомоцистеин

РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1

NOD2 – домен 2 нуклеотидсвязывающей олигомеризации

tPA – тканевой активатор плазминогена

uPA – активатор плазминогена урокиназы

ВВЕДЕНИЕ

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 [91]. По опубликованным данным, в Российской Федерации заболеваемость ЯК составляет 4,1, БК – 0,8 случая на 100 тыс. населения. При этом ежегодный прирост случаев в ряде регионов нашей страны – от 5 до 20 на 100 тыс. населения, что в 6 раз больше по сравнению с последними 40 годами [3].

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 [19; 198].

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).

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 [1; 40; 83].

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 [54]. 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 [48].

Согласно последним исследованиям, пациенты с ВЗК и НАЖБП имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий, являющихся основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [36; 49; 54]. В данной ситуации патогенетическими механизмами кардиоваскулярных рисков выступают дисфункция эндотелия, повышенный уровень медиаторов воспаления, гипергомоцистеинемия, состояние гиперкоагуляции, гиперагрегация тромбоцитов, что напрямую коррелирует с активностью ВЗК, активностью стеатогепатита и степенью фиброза печени [125].

Общий риск тромботических осложнений у пациентов с ВЗК, по данным клинических исследований, составляет 1–8 %, что в 3 раза превышает риск в здоровой популяции [116; 108]. В настоящее время установлено, что более половины данных событий случаются именно в период обострения ВЗК, когда риск тромбозов и тромбоемболий возрастает в 15 раз [18; 19]. Патогенез тромбозов при ВЗК является сложным, мультифакторным и не до конца изученным. Известно, что венозные тромбоемболические события ассоциированы с высокими уровнями воспалительных цитокинов, реагентов острой фазы, уровнем белков-прокоагулянтов и дисфункцией эндотелия и антитромбоцитарных факторов [49; 81; 123].

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 подчеркнуто, 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 [1; 40; 83; 121; 127; 161].

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 кардиоваскулярных рисках у данной когорты лиц. Также существующая сложная многофакторная взаимосвязь между данными заболеваниями заведомо будет 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.

Объект исследования: пациенты с верифицированными вариантами ВЗК (язвенный колит и болезнь Крона).

Предмет исследования: показатели системы гемостаза и его звеньев, структурно-функциональное состояние печени у лиц с ВЗК и НАЖБП при изолированных формах заболеваний и при их ассоциированном течении.

Гипотеза исследования

В отличие от изолированных форм ВЗК и НАЖБП, их ассоциированное течение характеризуется отличительными 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 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, повышающие 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, из них 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Воспалительные заболевания кишечника. Современное состояние вопроса этиопатогенеза и гепатобилиарной коморбидности

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой группу хронических иммуновоспалительных заболеваний с рецидивирующим характером течения, к которым традиционно относят болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) [3; 10; 11].

Заболеваемость и распространенность ВЗК стремительно растет, начиная со второй половины XX в., особенно в индустриально развитых странах [4; 7; 44; 82]. Самая высокая распространенность ВЗК зарегистрирована в Европе (ЯК 505 на 100 тыс. человек на юго-востоке Норвегии; БК 322 на 100 тыс. человек в Гессене, Германия) и Северной Америке (ЯК 286,3 на 100 тыс. человек в округе Олмстед, США; БК заболеваемость 318,5 на 100 тыс. человек в Новой Шотландии, Канада) [80].

Согласно эпидемиологическим данным, в Российской Федерации распространенность ВЗК составляет 20,4 случая на 100 тыс. населения для ЯК и 3,7 случая на 100 тыс. населения для БК [7; 13].

Характерной особенностью клинического течения ВЗК в российских регионах является высокая доля тяжелых и осложненных форм заболевания, сопровождающихся повышенной летальностью, что в значительной мере обусловлено несвоевременной диагностикой патологического процесса [73]. Диагноз ЯК в основном устанавливается в течение 3–12 лет от дебюта заболевания, и лишь у 25 % больных диагноз был поставлен в течение первого года, при этом осложнения развиваются приблизительно у каждого четвертого пациента с ЯК [168]. При верификации диагноза БК в течение трех лет частота осложнений составляет от 55 до 100 % [48].

На сегодняшний день этиология ВЗК остается неизвестной [17; 69; 111; 138; 154]. Согласно современным исследованиям, в патогенезе ключевую роль играют генетическая предрасположенность, структурно-

функциональные изменения кишечной микробиоты, факторы внешней среды и дисрегуляция иммунного ответа [21; 113; 122; 139; 154].

Исследования полного геномного скрининга ассоциаций (GWAS – genome-wide association studies), секвенирование генома выявили более 240 непересекающихся локусов генетического риска, из которых около 30 генетических локусов являются общими для БК и ЯК [15; 40]. Домен 2 нуклеотидсвязывающей олигомеризации (NOD2) является первым геном, связанным с БК, который встречается примерно у одной трети пациентов. NOD2 считается важным внутриклеточным сенсором бактериальных компонентов. При связывании со своим лигандом MDP происходит конформационное изменение NOD2, позволяющее ему связываться с доменом рекрутирования каспазы адаптерного белка RIP2 [184; 193]. RIP2 индуцирует полиубиквитинирование основного модулятора ядерного фактора каппа В (NF-κB) — Iκк γ , который является ключевым каркасным белком NF-κB. Затем он активирует NF-κB, что приводит к секреции некоторых провоспалительных цитокинов, таких как IL-12. NOD2 также участвует в инициации аутофагии [70]. Также выявлены многочисленные однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в IL-23R с высокой степенью связи с БК и ЯК.

Большинство локусов, связанных с риском возникновения ВЗК, являются общими для разных популяций населения, но некоторые локусы демонстрируют гетерогенность между ними, как, например, варианты NOD2 и IL-23R, которые присутствуют у большинства европейских пациентов, но не у пациентов восточноазиатского происхождения [140].

Несмотря на то, что многие люди являются носителями локусов риска развития ВЗК, лишь у небольшой популяции лиц развиваются данные заболевания. Следовательно, для дебюта ВЗК необходимы помимо генетической предрасположенности и другие факторы: особенности окружающей среды и тип питания, изменения во взаимодействии между микробиотой кишечника и иммунной системой слизистой оболочки.

Результаты современных исследований отмечают центральную роль нарушения состава кишечного микробиома в патогенезе ВЗК. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека при рождении колонизирован широким спектром микроорганизмов, численно превосходящих клетки-хозяева примерно в 10 раз [67; 71; 103; 139]. Кишечник содержит 1000–5000 различных видов, 99 % из которых приходится на *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [74]. Эти микроорганизмы содержат примерно в 100 раз больше генов, чем геном человека. Данная кишечная микробиота необходима для гомеостаза и функционирования кишечника. Кроме того, комменсальные микроорганизмы необходимы для развития и дифференциации местной и системной иммунной системы и неиммунных компонентов [169]. Исследования показали, что кишечная микробиота играет как провоспалительную, так и противовоспалительную роль в патогенезе ВЗК. У пациентов с БК обнаруживается повышенное количество бактерий в слизистых оболочках и снижение противовоспалительных комменсальных *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bacteroidetes* [72]. Также количество *Clostridium difficile* увеличивается как у пациентов с БК, так и у пациентов с ЯК при рецидиве ВЗК [94; 96].

Таким образом, микробные факторы играют важную роль в патофизиологии ВЗК, регулируя при этом различные звенья иммунной системы и метаболические процессы [76].

ВЗК, безусловно, являются иммунозависимыми заболеваниями [91]. Иммунологическая дисрегуляция при этом характеризуется повреждением эпителия (аномальная выработка слизи, дефектное восстановление); усилением воспаления, вызванного кишечной флорой и большим количеством клеток, инфильтрирующих собственную пластинку слизистой оболочки, включая Т-клетки, В-клетки, макрофаги, дендритные клетки (ДК) и нейтрофилы; неспособностью иммунной регуляции контролировать воспалительную реакцию [58].

В современной литературе активно обсуждается теория повышенной проницаемости слизистой кишечника при ВЗК [49]. Нормальная желудочно-кишечная проницаемость зависит от интактного эпителия, поверхностной слизи, перистальтики и выработки защитных факторов хозяина [91]. У пациентов с ВЗК нарушается целостность эпителия, что является предрасполагающим фактором в развитии колита [141; 144]. При ВЗК позиционно ремоделируются бокаловидные клетки эпителия кишечника, что совпадает с подавлением WFDC2, молекулы антипротеазы, способной сохранять целостность плотных соединений между эпителиальными клетками и предотвращать инвазию бактерий и воспаление слизистой оболочки [113].

Провоспалительные цитокины, секретируемые при воспалении кишечника, такие как TNF IL-1 β , IFN- γ , IL-6, и цитокины пути IL-23/Th17 также могут увеличивать проницаемость эпителия, регулируя плотные контакты и способствуя апоптозу. IFN- γ и IL-13, увеличивают парацеллюлярную проницаемость и индуцируют эндоцитоз трансмембранных белков с плотными соединениями [89]. Исследования показали, что скорость апоптоза увеличивается при легком и умеренном воспалении толстой кишки при БК и ЯК [38; 89].

Цитокины, медиаторы и эффекторные молекулы иммунного ответа способствуют индукции и поддержанию воспаления [128; 163; 189], поэтому выработка и секреция цитокинов играют решающую роль в патогенезе ВЗК [75]. Более того, в метаанализе (2016) была показана связь между вариантами полиморфизма генов провоспалительного цитокина IL-6 и риском возникновения ВЗК, а интегрированные анализы показали, что полиморфизм IL-6 rs1800795 был значительно связан с риском развития ВЗК в общей популяции (рецессивное сравнение: $OR = 1,23$, $p = 0,03$; сравнение аллелей: $OR = 0,89$, $p = 0,02$) и у европеоидов (рецессивное сравнение: $OR = 1,23$, $p = 0,04$; сравнение аллелей: $OR = 0,82$, $p = 0,03$). Дальнейший анализ взаимосвязей генов с подтипами заболевания (ЯК или БК) не выявил [158].

В 2020 г. в Хорватии было проведено поперечное исследование, в котором изучалась корреляция между уровнем ИЛ-6, СРБ и полиморфизмом *IL-6* rs1800795 с развитием БК, ЯК и ВЗК в целом. Всего было обследовано 132 пациента с ВЗК и 71 человек из контрольной группы. Результаты показали статистически значимую разницу по уровню сывороточного ИЛ-6 между пациентами с ВЗК и контрольной группой, при этом не было различий для пациентов с БК и ЯК по уровню сывороточного СРБ и ИЛ-6. У пациентов с ЯК величины сывороточного ИЛ-6 и СРБ были статистически значимо выше при генотипе *IL-6* CC по сравнению с генотипом *GG+GC*. Анализ промоторной области полиморфизма гена *IL-6* rs1800795 не выявил статистически значимой разницы в частоте аллелей ни между пациентами с ВЗК и здоровыми лицами, ни между обоими фенотипами ВЗК и контрольной группой здоровых [115].

Результаты исследований влияния генетических мутаций на экспрессию тканей и уровни цитокинов в сыворотке у пациентов с ВЗК по-прежнему противоречивы, хотя последние исследования указывают на возможную роль полиморфизмов генов в развитии и прогрессировании заболеваний [66; 130; 133].

Современные исследования показывают связь риска развития ВЗК и генетических маркеров ряда показателей из группы гемостаз-ассоциированных значений, таких как полиморфизм *PAI-1* 4G/5G и полиморфизм C121143A гена васкулоэндотелиального фактора роста (*VEGF*) [62].

Ген *PAI-1* человека расположен на длинном плече хромосомы 7 и состоит из девяти экзонов и восьми интронов. Он является ключевым ингибитором фибринолиза. Полиморфизм 4G/5G промотора гена *PAI-1* связан с измененными уровнями белка *PAI-1* в плазме, влияя на связывание белков, регулирующих транскрипцию. Генотип 4G/4G этого полиморфизма связан с пониженным фибринолизом и, следовательно, прогрессированием сосудистых осложнений у пациентов с ВЗК из-за сверхэкспрессии гена *PAI-*

1 [133]. Разумно предположить, что ген *PAI-1* может быть геном-модификатором, а полиморфизм 4G/5G, возможно, будет ассоциироваться с прогрессированием ВЗК и его осложнений.

Однако однозначного мнения о роли гена *PAI-1* у лиц с ВЗК и риском тромботических событий до сих пор нет, так как в ряде исследований эти факты не подтвердились, но есть публикации, демонстрирующие, что гомозиготы *PAI-1* 5G/5G по сравнению с гомозиготами 4G/4G подвержены риску развития более выраженных клинических симптомов ВЗК, связанных с отклонениями в гемостазе [156].

Интересно, что VEGF (гомодимерный гликопротеин, экспрессируемый активированными макрофагами, нейтрофилами, мононуклеарными клетками периферической крови, клетками гладких мышц сосудов, фибробластами и эпителиальными клетками) не только является мощным ангиогенным фактором, он также увеличивает проницаемость сосудов, стимулирует лейкоциты, адгезию к эндотелию и способствует хемотаксису моноцитов. Более того, VEGF активирует ядерный фактор-kB и стимулирует синтез широкого спектра провоспалительных цитокинов и хемокинов [62]. Ученые из Бельгии, изучив полиморфизмы VEGF у 1932 пациентов с ВЗК, показали, что частоты аллельных вариантов в целом не различаются между пациентами с ВЗК и контрольной группой, при этом более выраженное влияние оказывали уровни sVEGF только у пациентов с ВЗК (генотип *-G1154A* и аллельный вариант промотора AAG -2578/-1154/-634) [62].

Таким образом, за последние десятилетия значительно расширено представление о патофизиологии ВЗК, включая генетические составляющие. Однако до сих пор остаются открытыми часть вопросов об этиопатогенезе, факторах прогрессирования в целом ВЗК и его фенотипов, связи между провоспалительными и противовоспалительными иммунными клетками, генетической предрасположенностью и микробиотой кишечника.

Известно, что ВЗК могут протекать с рядом ВКП, значимо снижая при этом качество жизни пациентов [115; 124; 151]. Ряд из них, которые

патогенетически связаны с ВЗК и их активностью, можно отнести к коморбидным состояниям, так как в основе их развития, как правило, лежат общие механизмы [68; 134].

Гепатобилиарные ВКП наблюдаются у 50 % пациентов с ВЗК как при ЯК (в 55,9 % случаев), так и при БК (в 54,2 % случаев) и включают в себя первичный склерозирующий холангит (ПСХ) (2–8 % пациентов), аутоиммунный гепатит (АИГ), жировую болезнь печени (ЖБП), тромбоз вен печени или воротной вены (как проявления тромботических событий), амилоидоз печени и др. [156]. Помимо этого, и терапия ВЗК может приводить к развитию лекарственного поражения печени. Так, на фоне биологической терапии у 22,2 % пациентов с ВЗК наблюдается повышение активности аминотрансфераз [78]. Частота реактивного гепатита, повышение активности сывороточных АЛТ и АСТ < 2 ВГН, наблюдается у 15–40 % взрослых с ВЗК, а их повышение > 2 ВГН – у 5% пациентов [69]. В педиатрической практике повышение активности АЛТ и АСТ встречается у 52 % пациентов. В других исследованиях сообщается о повышении хотя бы одного из печеночных ферментов у 40–60 % детей с ВЗК [90]. При недавно диагностированной БК повышение показателей состояния печени (печеночной панели) рассматривается как независимый фактор риска развития осложненного течения заболевания [60].

Также в патогенезе поражения печени могут играть роль и такие факторы, как избыточное поступление токсинов, бактериального липополисахарида (ЛПС) из кишечника в печень по воротной вене, что опосредовано нарушением целостности слизистой оболочки ЖКТ, полостного и мембранного пищеварения, нарушениями процессов всасывания, синдромом избыточного бактериального роста в кишечнике; бактериемией; нарушением энтерогепатической циркуляции желчных кислот; иммунной и системной метаболической дисрегуляцией и др. [100; 119; 147]. Реактивный гепатит чаще всего разворачивается во время обострения/атаки ВЗК. Его основной причиной служит системный

воспалительный ответ, вызванный ВЗК. Медиаторы воспаления (цитокины, хемокины и пр.), высвобождающиеся в избыточном количестве из очага воспаления в кишечнике, попадают через портальную вену в первую очередь в печень. Медиаторы и модуляторы иммунного ответа взаимодействуют с гепатоцитами и клетками Купфера, вызывая активацию провоспалительных, проапоптотических и профибротических сигнальных каскадов [122].

И все же в рамках гепатобилиарных повреждений при ВЗК особое внимание заслуживает НАЖБП, распространенность которой у пациентов с ВЗК колеблется от 8 до 59 %, в зависимости от используемых диагностических критериев [145]. Основные причины и предрасполагающие факторы риска развития НАЖБП у пациентов с ВЗК остаются недостаточно изученными.

1.2. Неалкогольная жировая болезнь печени.

Актуальность проблемы и особенности течения НАЖБП при ВЗК

На сегодняшний день НАЖБП является одной из ведущих причин заболеваний печени и поражает 17–46 % взрослого населения в развитых странах [1; 18].

Основной современной позицией, по данным зарубежной и отечественной литературы, является факт, что НАЖБП следует рассматривать как печеночное проявление метаболического синдрома (МС), ассоциированное с ожирением [1; 15; 159] и другими кардиометаболическими заболеваниями: инсулинорезистентностью, сахарным диабетом, артериальной гипертензией и гипертриглицеридемией [61; 77; 112; 144; 160]. При этом в последние годы накоплен достаточный объем информации, раскрывающей особенности развития и течения НАЖБП у лиц без ожирения и даже с дефицитом массы тела [15].

Известно, что НАЖБП потенциально может прогрессировать от «простого» стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза

печени (ФП), цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [3; 20; 25; 27; 29; 34; 86] или существовать в виде фиксированного (стабильного) фенотипа (стеатоз, стеатогепатит, фиброз).

Важное значение в развитии НАЖБП имеет врожденная генетическая предрасположенность [28; 40; 47; 55; 120; 190], в частности, связанная с наличием однонуклеотидных полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме липидов, а также в иммунорегуляции. Одним из представителей такого полиморфизма является ген *PAI-1*, участвующий в регуляции и фибринолиза, и компонентов внеклеточного матрикса [135]. В Испании было проведено исследование, в котором оценивалось влияние сывороточных уровней PAI-1 и полиморфизма 4G/5G на риск фиброза печени, связанного с НАЖБП, у пациентов с морбидным ожирением и у пациентов без ожирения. Авторы сообщили, что у пациентов без ожирения наблюдались значимо более высокие уровни PAI-1 и увеличенные частоты соответствующих генотипов по сравнению с пациентами с морбидным ожирением [112].

Интерлейкин 6 (ИЛ-6) – еще один важный провоспалительный цитокин, который вырабатывается иммунными клетками, гепатоцитами и адипоцитами, а его полиморфизм rs1800795 имеет потенциальную связь с развитием и прогрессированием НАЖБП [156]. В исследовании случай-контроль (Турция) с включением 242 пациентов с НАЖБП и 324 здоровых контрольных лиц из числа взрослых иранцев было показано, что экспрессия основных провоспалительных цитокинов, TNF- α и IL-6 увеличивается как в моделях на животных, так и в случаях с НАЖБП у людей, что ассоциируется с инсулинорезистентностью и риском развития НАЖБП [57]. Кроме того, в ряде исследований была показана связь между мутацией промотора данных цитокинов и НАЖБП с метаболическими нарушениями у азиатских индийцев [98], европеоидов [152] и итальянцев [55].

Известно, что VEGF в сыворотке крови значимо выше у пациентов с НАСГ, что подтверждает наличие дисфункции эндотелия при данной патологии. Гомозигота CC и аллель C гена *VEGFA* (G-634C) в позиции

rs2010963 значительно чаще регистрировались в группе с НАСГ, чем в группе контроля ($p = 0,02$ и $p = 0,01$ соответственно). Риск развития НАСГ ассоциирован с носительством генотипа СС гена *VEGFA* -634G/C [85].

Однако анализ предыдущих исследований показывает противоречивые данные относительно связи между вариантами полиморфизма генов *IL-6*, *PAI-1*, *VEGF* и риском возникновения НАЖБП. Дальнейшее изучение генетических вариаций может способствовать более глубокому пониманию молекулярного механизма их сигнализации и взаимодействия, а также механизмов возникновения НАЖБП.

В настоящее время жировая болезнь печени является полифакторным заболеванием с множественными фенотипами, включая различные коморбидные состояния. Известно, что у пациентов с ВЗК стеатоз печени (на основании ультразвуковых критериев) наблюдается в 28,2 % случаев, а приблизительно у трети пациентов на фоне стеатоза отмечается повышение активности сывороточных аминотрансфераз (28,8 против 14,5 %, $p=0,0095$) [158].

Ассоциация НАЖБП и ВЗК еще недостаточно изучена. Получены первые данные, что носители аллеля I148M гена *PNPLA3* с ВЗК имеют более высокую предрасположенность к развитию стеатоза, повышению активности аминотрансфераз и повреждению печени [157].

При этом обсуждаемыми триггерами патофизиологических механизмов развития НАЖБП у пациентов с ВЗК являются резистентность к инсулину, гормоны, выделяемые жировой тканью, факторы питания, микробиота кишечника. Более того, использование кортикостероидов также может способствовать увеличению веса пациентов, а значит, и последующим метаболическим нарушениям [16; 26; 32; 42; 145].

Еще одним фактором, запускающим прогрессирование поражения печени, является нарушение кишечного барьера [12; 41; 98]. Микробиота кишечника может вызывать воспаление печени через воздействие на лиганды толл-подобных рецепторов (ЛПС, пептидогликан, бактериальные жгутики и

ДНК) [36], что свою очередь приводит к секреции провоспалительных цитокинов, повышенной проницаемости кишечной стенки и эндотоксемии. Это может послужить пусковым механизмом стеатогепатита и фиброза печени [14]. В работах, посвященных изучению микробиоты у пациентов с ВЗК, ассоциированным с НАЖБП, были выявлены некоторые особенности [33]: увеличение количества *Firmicutes* и снижение концентрации *Bacteroidetes* у страдающих ожирением по сравнению с худощавыми людьми, в то время как другие ученые сообщали об отсутствии существенных изменений в микробном составе у лиц с различной массой тела, а некоторые даже заявляли об обратных результатах [153].

Известно, что пациенты с ВЗК чаще имеют нормальный вес и даже его снижение, поэтому интересен факт изучения развития НАЖБП и у лиц без ожирения. Недавние данные свидетельствуют о специфическом профиле микробиоты у худой популяции с НАЖБП. В. Chen и др. показали значительные изменения, связанные с увеличением количества ряда микроорганизмов, включая *Clostridiales*, *Ruminococcus*, *Clostridium sensu stricto 1*, *Romboutsia* и *Ruminococcaceae* у худых пациентов с НАЖБП. Этот микробный профиль значительно отличается при сравнении худой популяции НАЖБП с худой здоровой группой контроля [57]. И разнородные данные не позволяют утверждать, являются ли изменения микробиоты кишечника вторичным явлением при ожирении или первичной причиной. Однако существует единое мнение относительно измененного состава кишечной микрофлоры и сигналов воспаления [12].

И все-таки ключевым звеном, помимо генетических факторов и состояния кишечной микробиоты и проницаемости слизистой ЖКТ, в патогенезе НАЖБП у пациентов с ВЗК является нарушение метаболического профиля [87]. Распространенность ожирения у пациентов с ВЗК растет, как и в общей популяции. От 15 до 40 % взрослых с ВЗК страдают ожирением, а еще 20–40 % имеют избыточный вес [85; 114; 142]. Прием кортикостероидов и стойкая ремиссия заболевания являются основными факторами, связанными

с увеличением индекса массы тела (ИМТ) [145]. По данным некоторых современных исследований, у этих пациентов часто наблюдаются устойчивые признаки метаболического синдрома, который традиционно считается основным фактором, приводящим к НАЖБП у людей с избыточной массой тела [77]. Так, в исследовании, проведенном с 2020 по 2023 г. в г. Омске ученые изучали вклад ИР в развитие ССЗ у больных ЯК. Полученные данные продемонстрировали более высокие показатели НОМА-IR, которые наблюдались у больных ЯК с сочетанием с ССЗ; положительную корреляционную связь между индексом ИР и ИМТ у пациентов с ЯК. Выявлена положительная ассоциация НОМА-IR с уровнем лептина, триглицеридов, ЛПОНП, маркером эндотелиальной дисфункции, величиной триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности [84]. Также существует мнение о том, что повреждение печени, связанное с ВЗК, может возникать даже при отсутствии ожирения и инсулинорезистентности [143]. У части пациентов с НАЖБП и ВЗК наблюдается меньше метаболических факторов риска, чем у пациентов с НАЖБП [46].

Так, с одной стороны, у пациентов с ВЗК может развиваться ЖБП в фазе устойчивой ремиссии заболевания кишечника, часто из-за увеличения веса и ожирения, как и в общей популяции; с другой стороны, нутритивная недостаточность, синдром мальабсорбции и хроническое воспаление могут способствовать жировой дегенерации печени [63].

Известно, что у пациентов с ВЗК чаще, чем в общей популяции, встречается дефицит витаминов [157]. Опубликован ряд работ, к сожалению, не на когорте пациентов с ВЗК, о том, что прием витамина D оказывает стеатозкорректирующее действие у пациентов с избыточным весом и ожирением [97], дефицит фолиевой кислоты является важным фактором развития НАСГ и НАЖБП у людей с ожирением, а дефицит витамина А может быть потенциальным фактором риска НАЖБП [134].

Таким образом, можно обсуждать, что НАЖБП является одной из частых ассоциированных патологий у пациентов с ВЗК с различными

составляющими этой коморбидности. Так, данные ретроспективных и проспективных исследований демонстрируют единые патогенетические механизмы развития НАЖБП и ВЗК.

Несмотря на это, ассоциация ВЗК и НАЖБП, ввиду многообразия фенотипических вариантов и особенностей состояния сердечно-сосудистой системы, остается недостаточно изученной, что в свою очередь требует анализа и разработки новых аспектов ранней диагностики данной группы заболеваний с целью профилактики тромботических кардиоваскулярных событий, риска прогрессирования НАЖБП и ВЗК.

1.3. Система гемостаза как патогенетическая и прогностическая составляющая при ВЗК и НАЖБП

Система гемостаза представляет собой биологическую систему, обеспечивающую целостность транспортной сосудистой системы в организме. Система гемостаза представлена следующими компонентами: сосудистым комплексом (в первую очередь эндотелием) и тромбоцитарным звеном; звеном прокоагулянтов и системой фибринолиза [106].

Наиболее важное значение среди элементов сосудистой стенки имеет эндотелий [146]. В физиологических условиях эндотелий регулирует образование и растворение тромба посредством экспрессии и секреции антитромботических и фибринолитических факторов. К ним относятся тромбомодулин, простагландины, гепарансульфат и оксид азота для предотвращения тромбоза, а также тканевой активатор плазминогена (tPA), активатор плазминогена урокиназы (uPA) и ингибиторы активатора плазминогена для регуляции фибринолиза [118].

В местах сосудистого повреждения эндотелий переходит от антикоагулянтного к прокоагулянтному/протромботическому фенотипу для предотвращения чрезмерной потери крови. Вазоконстрикция является важной первоначальной реакцией при повреждении сосуда. Она вызывается прямым воздействием на гладкомышечные клетки локально генерируемых

вазоактивных агентов, таких как брадикинин, гистамин, вазопрессин или тромбин, что приводит к уменьшению диаметра сосуда и замедлению кровотока и является гемодинамической основой для последующих процессов. Нарушение эндотелия приводит к обнажению коллагеновых волокон и других субэндотелиальных матричных белков [45]. Циркулирующие тромбоциты прилипают к этим структурам, агрегируют, образуя тромбы [65; 136]. Данный процесс называется первичным гемостазом, поскольку тромбоциты образуют пробку, помогающую остановить кровотечение, за которым следует вторичный гемостаз с активацией системы свертывания [53; 65; 154].

Каскад коагуляции крови состоит из ряда протеаз, которые активируют друг друга, что приводит к образованию тромбина и впоследствии – полимеризации фибрина. Разрушение фибринового сгустка происходит посредством фибринолиза [137]. Активация фибринолиза включает преобразование неактивного белка-предшественника плазминогена в активную сериновую протеазу плазмин, запускаемую двумя эндогенными активаторами: протеазами тканевого активатора плазминогена (tPA) и активатора плазминогена урокиназы (uPA) [147; 149]. Оба имеют очень короткий период полураспада в несколько минут из-за наличия ингибиторов, таких как ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI1) или ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином (TAFI) [105].

В связи с многокомпонентностью системы становится актуальным изучение ключевых изменений в сигнальных путях, разработка новых методов диагностики.

Исследования показали, что у пациентов с ВЗК могут наблюдаться повышенные уровни факторов свертывания крови V, VII, VIII, X, XI, XII, фактор фон Виллебранда и фибриноген, а также продукты образования фибрина и тромбина, являющиеся факторами риска тромбоза [52; 106]. Кроме того, у данных пациентов наблюдается увеличение количества тромбоцитов, особенно во время высокой активности заболевания, и

снижение природных антикоагулянтных факторов, включая антитромбин III, протеин С и протеин S, которые являются важными факторами антикоагуляции [106]. Все эти факторы в совокупности приводят к состоянию гиперкоагуляции.

Общий риск тромботических осложнений у пациентов с ВЗК, по данным клинических исследований, составляет 1–8 %, что в 3 раза превышает риск в здоровой популяции [106; 116].

Известно, что риск ССЗ отличается более высокой частотой у женщин с ВЗК, в отличие от мужчин, и этот риск более выражен у молодых пациентов [8–11]. Предполагаемым механизмом развития тромбозов является возникновение состояния гиперкоагуляции во время использования гормональных контрацептивов (до 88 %) среди женщин с ВЗК [60; 110].

Аналогично действуют глюкокортикостероиды, которые часто используются для индукции ремиссии у пациентов с ВЗК в активной стадии заболевания и имеют множество неблагоприятных побочных эффектов, включая повышенный риск ВТЭО [102; 107; 108].

Связь между ВЗК и венозной тромбоэмболией (ВТЭ) доказана давно, но механизмы ее развития продолжают изучаться [88; 90; 108; 109; 179]. В некоторых исследованиях доказано, что тромбофилическое состояние пациентов с ВЗК не связано со степенью активности заболевания. В других исследованиях показано, что имеется корреляция риска тромбоза с активностью воспаления в кишечнике [123]. В настоящее время установлено, что более половины тромботических осложнений случаются в период обострения ВЗК [154].

Важно отметить, что примерно половина пациентов с ВЗК, у которых развиваются тромбоэмболические явления, не имеют таких классических факторов риска, как курение, сахарный диабет, западный тип питания, ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия [30; 56; 95; 99].

Патогенез тромбоза при ВЗК является сложным, мультифакторным и не до конца изученным [79; 101; 131]. Повышенный риск ВТЭ объясняется более

высокими уровнями воспалительных цитокинов, реагентов острой фазы, прокоагулянтов и более низкими уровнями антикоагулянтов [43; 93; 105; 143].

В развитии тромботических событий у пациентов с ВЗК также имеет важное патогенетическое значение наличие системного воспаления [44; 153; 154]. Исследования подтвердили, что у пациентов с ВЗК повышены толщина интимы сонных артерий, жесткость стенок и выражена дисфункция эндотелия, что ассоциировано с увеличением концентрации циркулирующих воспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF α), СРБ, интерлейкины (IL-1 и 8) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [59].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является общим патогенетическим аспектом ВЗК и атеросклероз ассоциированных заболеваний. Это делает ее одним из важнейших факторов развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ВЗК и особенно с ЯК [150].

Хорошо известна ключевая роль гомоцистеина, уровень которого повышен в 4–5 раз у пациентов с ВЗК. Гомоцистеин, как известно, является протромботическим фактором риска и вызывает окислительный стресс, влияя на эндотелиальную дисфункцию и увеличивая риск атеросклероза [35].

Кроме того, особое значение в патогенезе ВТЭ при ВЗК может иметь дисбаланс кишечной флоры, способствующий нарушению кишечного барьера [118]. Ученые Pastorelli и соавт. показали, что уровень кишечных липополисахаридов (ЛПС) у лиц с ВЗК повышен, что коррелирует с концентрациями TLR4 как в активной фазе, так и в фазе ремиссии ВЗК. В то же время уровень ЛПС в сыворотке коррелирует с уровнем D-димера, что подтверждает роль нарушения кишечного барьера в запуске активации каскада свертывания крови при ВЗК. Фактически ЛПС может действовать как связующее звено между микробиомом и гиперкоагуляцией [143].

У пациентов с ВЗК наблюдается микробный дисбаланс и менее разнообразный кишечный микробиом по сравнению со здоровыми людьми [92]. Было показано, что ВЗК является специфическим фактором риска развития инфекции *C. difficile*, что может приводить к более высокой

заболеваемости и смертности [96]. Большое групповое ретроспективное исследование в США показало, что частота ВТЭ была в два раза выше у госпитализированных пациентов с ВЗК и инфекцией *C. difficile*, чем у пациентов без этой инфекции (скорректированный ОШ: 1,7) [96].

Все вышеизложенные факторы в совокупности у пациентов с ВЗК способствуют риску ССЗ, степень которых возрастает, если у лиц с ВЗК развивается НАЖБП [31; 104; 117; 153].

Однако по-прежнему остается открытым вопрос о коморбидности ВЗК и НАЖБП в свете тромбофилических событий [148], где вероятными механизмами являются облигатные нарушения в системе провоспалительных и противовоспалительных агентов, а также в системе коагуляции [12], наблюдающиеся как при патологии печени, так и при ВЗК.

При этом компонентами этого воспалительно-тромбофилического континуума, помимо классических (тромбоциты, фибриноген, СРБ и пр.), могут выступать РАІ-1 [55]; гомоцистеин [126; 132] и гипергомоцистеинемия (ННсу), в частности [125; 155] тиолактон гомоцистеина, повышающий окисление в сосудистой стенке, индуцируя различные воспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, и фактор некроза опухоли (ФНО)- α [129; 159], способствуя синтезу ДНК и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и ингибируя синтез ДНК в эндотелиальных клетках, ускоряя развитие атеросклеротических бляшек [127]. Гомоцистеинтиолактон вызывает агрегацию тромбоцитов и высвобождение тромбоксана и простациклина (участвующих в нормальной функции тромбоцитов) [140]. Согласно метаанализу, проведенному Сяопином Чжаном и соавт., гипергомоцистемия встречается значительно чаще у пациентов с ВЗК [194], чем у лиц контрольной группы. Причиной этого является дефицит витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты, которые часто отмечаются у пациентов с ВЗК из-за неправильного питания, синдрома мальабсорбции и приема лекарств [134; 155].

НАЖБП также является протромботическим заболеванием, пусковым фактором которого является хроническое субклиническое воспаление [2; 22–24; 37; 45; 46]. Нарушения системы гемостаза прогрессируют по мере развития печеночного процесса и затрагивают все три стадии гемостаза. Нарушения первичного гемостаза при НАЖБП связывают с аберрациями образования и функций тромбоцитов в условиях хронического воспаления [18]. НАЖБП приводит к многочисленным аномалиям вторичного гемостаза, которые включают повышение активности факторов свертывания крови VII, VIII, IX, XI и XII вне связи с возрастом, полом и ИМТ. Исследования с измерением эндогенного тромбинового потенциала подтверждают, что НАЖБП относится к протромботическим состояниям, что ассоциировано с ее стадией и фенотипом [64]. Нарушения фибринолиза (третьей стадии гемостаза) также присутствуют при НАЖБП независимо от ее фенотипа (в частности цирроза). Важную роль в этом процессе играет PAI-1 [150]. Уровни PAI-1 повышаются у пациентов с НАЖБП по мере нарастания тяжести стеатоза, активности и фиброза; в свою очередь повышение PAI-1 снижает активность tPA, приводя к хроническому гипофибринолитическому и протромботическому статусу, что ассоциировано с повышением риска ССЗ [127]. Снижение массы тела способствует уменьшению уровня PAI-1, этот эффект аналогичен действию некоторых антидиабетических препаратов. Кроме того, PAI-1 может ускорять прогрессирование поражения печени вследствие местной ишемии ткани из-за формирования внутрипеченочных тромбов (исчезновение паренхимы) [128]. Как известно, в рамках печеночной недостаточности отмечается снижение синтеза всех плазменных факторов коагуляции – как про-, так и антикоагулянтов.

Таким образом, данные современных исследований расширили знания о таких биомаркерах состояния гемостаза, как гомоцистеин и ингибитор активатора плазминогена-1. Однако их роль в оценке прогноза сердечно-сосудистых катастроф у лиц с ВЗК и НАЖБП, рисков рецидивов ВЗК, оценке

профилактики прогрессирования фиброза печени нуждается в дальнейшем изучении.

Резюме. Особенности таких патогенетических механизмов, как состояние гиперкоагуляции, дисфункция эндотелия, высокий уровень медиаторов воспаления при ВЗК и НАЖБП, позволяют рассматривать их сочетанное течение как коморбидное состояние, требующее углубленного анализа вопросов диагностики, лечения, профилактики и реабилитации.

В настоящее время существует мало данных о коморбидности ВЗК и НАЖБП в свете тромбофилических состояний. Комплексная характеристика этого фенотипа может привести к формированию профилактических мер по прогрессированию заболеваний и их осложнений, включая кардиоваскулярные события.

На сегодняшний день известно, что при ВЗК и НАЖБП отмечается повышение уровня маркёров тромботической активности, в том числе гомоцистеина и ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1). Однако работы, посвященные данным изменениям, единичны. Кроме того, до конца непонятно каким образом перечисленные маркеры коррелируют с тяжестью атаки заболевания и развитием осложнений.

Таким образом, более детальное изучение гемостаза и состояния печени может стать новым направлением в стратификации риска развития сердечно-сосудистых катастроф при ВЗК и НАЖБП, а также профилактике прогрессирования как мононозологических заболеваний, так и обсуждаемой коморбидности.

ГЛАВА 2. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования. Объем наблюдения

Основное исследование проводилось в период с 2022 по 2024 г. и включало в себя комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование больных с ВЗК и НАЖБП. В течение 2025 г. проводились статистическая обработка полученных результатов, публикация и апробация основных материалов исследования, дистанционная оценка тромбофилических событий у пациентов из групп сравнения (ВЗК, НАЖБП, ВЗК+НАЖБП) по системе «Промед» (Пермский край).

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.). Все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

Дизайн работы соответствовал типу: простое открытое сравнительное исследование с предварительным ретроспективным этапом изучения распространенности ассоциированного течения ВЗК и НАЖБП в Пермском крае (рисунок 1).

Для формирования основных групп были применены критерии включения и невключения.

Критерии включения:

1. Верифицированный диагноз ЯК или БК (дебют заболевания и хронические формы в стадии обострения).
2. Верифицированный диагноз НАЖБП.
3. Возраст пациентов от 18 до 60 лет.
4. Информированное добровольное согласие пациента.

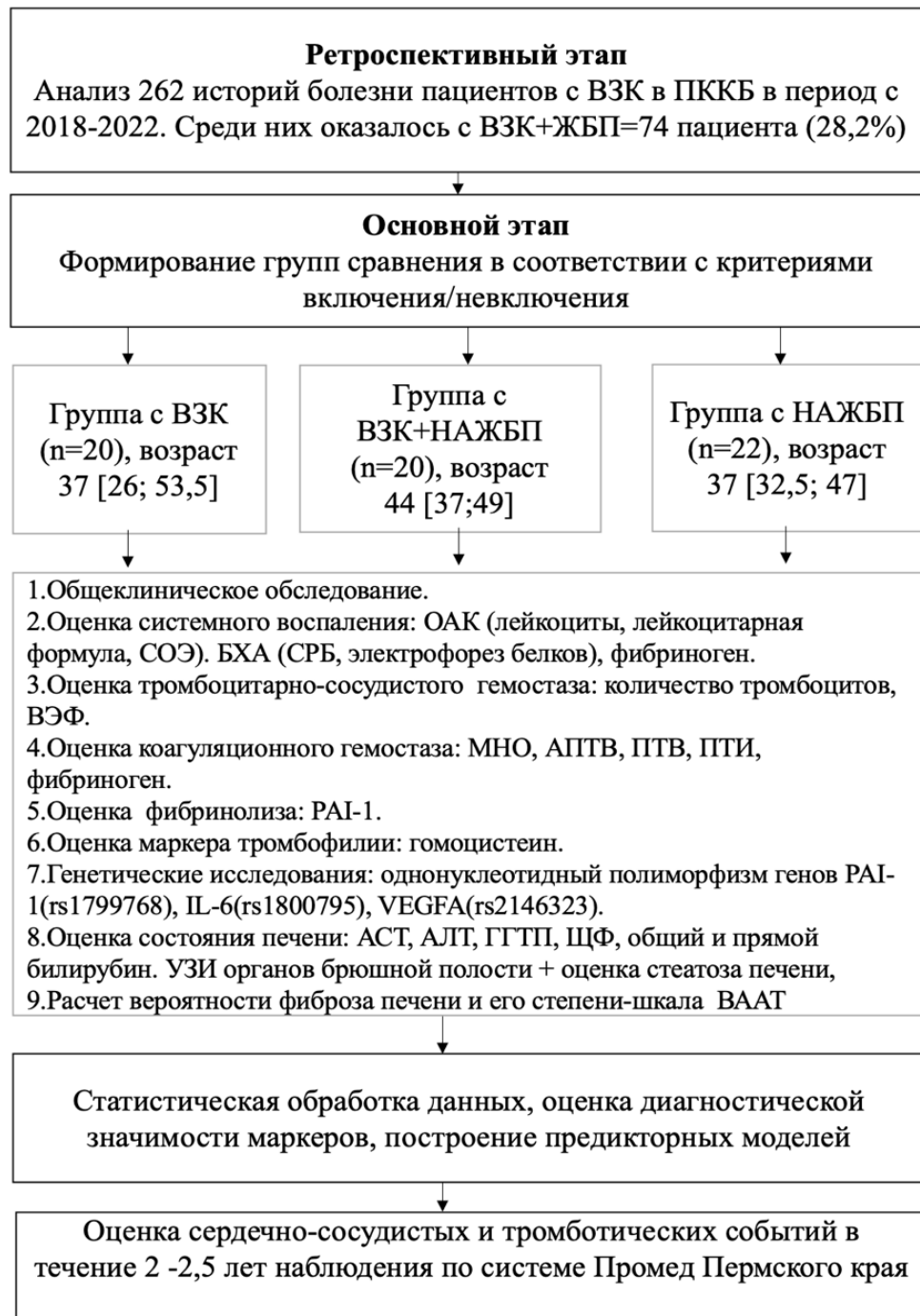


Рисунок 1 – Дизайн работы

Критерии невключения:

1. Острые и хронические инфекционные и вирусные заболевания.
2. 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.

3. Верифицированные ранее врожденные и приобретенные коагулопатии, тромбоцитопении (тромбоцитопатии).

4. Пациенты с дефицитом В₁₂ и фолиевой кислоты.

5. 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.

6. Прием пациентами гепатотропных препаратов, глюкокортикостероидов.

7. Беременность, период лактации, прием контрацептивных препаратов.

8. Перенесенная НКВИ средней и тяжелой степени в течение 1 года до включения в исследование.

9. ВЗК с осложнениями: кишечное кровотечение, перфорация кишки, токсическая дилатация ободочной кишки.

10. Пациенты, перенесшие оперативное вмешательство по поводу ЯК и БК.

11. Пациенты, находящиеся на генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ).

12. Больные с клостридиальной и цитомегаловирусной инфекцией.

13. 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).

2.2. Материалы и методы исследования

2.2.1. Общеклиническое обследование. Клинико-демографическая характеристика групп сравнения

С целью установления диагноза и выявления критериев включения и невключения всем пациентам был проведен комплекс обследований: общеклинические, инструментальные методы (для верификации основной, сопутствующей патологии) и комплекс дополнительных методов для реализации цели и задач исследования.

Клинико-демографическая характеристика пациентов

В исследование было включено 62 пациента с ВЗК и НАЖБП, как в дебюте заболеваний, так и с ранее установленными диагнозами, но в период обострения. Было сформировано три группы. Все пациенты в группах были сопоставимы по полу и возрасту.

Характеристики пациентов с ВЗК, НАЖБП, ВЗК+НАЖБП на госпитальном этапе приведены в таблицах 1–3.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных с ВЗК

Показатель		1-я группа: пациенты с ВЗК (n =20)	
Фенотип ВЗК	ЯК, n (%)	12 (60,0)	
	БК, n (%)	8 (40,0)	
Возраст, лет (медиана)		37,0 [26,0; 53,5]	
Пол	Мужчины, n (%)	12 (60)	
Тяжесть атаки		БК	ЯК
Легкая, n (%)		3 (37,5)	6 (50,00)
Средняя, n (%)		4 (50,0)	5 (41,66)
Тяжелая, n (%)		1 (12,5)	1 (8,34)

Показатель	1-я группа: пациенты с ВЗК (<i>n</i> =20)
Локализация поражения при БК	
Терминальный илеит, <i>n</i> (%)	3 (37,5)
Колит, <i>n</i> (%)	3 (37,5)
Илеоколит, <i>n</i> (%)	2 (25,0)
Локализация поражения при ЯК	
Проктит, <i>n</i> (%)	1 (7,69)
Левостороннее, <i>n</i> (%)	9 (69,23)
Тотальное, <i>n</i> (%)	2 (15,38)
Внекишечные проявления	
Артралгии, <i>n</i> (%)	6 (30,0)
Двусторонний сакроилеит, <i>n</i> (%)	1 (5,0)
Длительность заболевания	
Стаж заболевания до 1 года, <i>n</i> (%)	10 (50,0)
Стаж заболевания более 1 года, <i>n</i> (%)	4 (20,0)
Впервые выявленное, <i>n</i> (%)	6 (30,0)
Сопутствующие заболевания	
ГЭРБ, <i>n</i> (%)	5 (22,72)
Дивертикулез кишечника, <i>n</i> (%)	1 (5,0)
Хронический панкреатит, <i>n</i> (%)	3 (15,0)
Хронический холецистит, <i>n</i> (%)	4 (20,0)
Мигрень, <i>n</i> (%)	4 (20,0)
Хронический пиелонефрит, <i>n</i> (%)	1 (5,0)
Лекарственная терапия	
5-АСК: суппозитории ректально, <i>n</i> (%)	14 (70,0)
5-АСК в таблетках и гранулах, <i>n</i> (%)	13 (65,0)
Азатиоприн, <i>n</i> (%)	4 (20,0)
6-меркаптопурин, <i>n</i> (%)	2 (10,0)
Отягощенная наследственность	
По сердечно-сосудистым заболеваниям, абс./%	9 (45,0)
По сахарному диабету, абс./%	1 (5,0)
По хроническим болезням печени, абс./%	4 (20,0)
Курение	
Не курит, <i>n</i> (%)	11 (55,0)
Курит менее 1/2 пачки в день, <i>n</i> (%)	2 (10,0)
Курит 1/2 пачки в день, <i>n</i> (%)	3 (15,0)
Курит менее одной пачки в день, <i>n</i> (%)	4 (20,0)
Курит более одной пачки в день, <i>n</i> (%)	0 (0,0)

Показатель	1-я группа: пациенты с ВЗК (<i>n</i> =20)
Индекс массы тела	
16 и < – выраженный дефицит массы тела, <i>n</i> (%)	0 (0,0)
16,0–18,5 – недостаточная (дефицит) масса тела, <i>n</i> (%)	4 (20,0)
18,50–24,99 – норма, <i>n</i> (%)	10 (50,0)
25–30 – избыточная масса тела, <i>n</i> (%)	5 (25,0)
30–35 – ожирение 1-й степени, <i>n</i> (%)	1 (5,0)
35–40 – ожирение 2-й степени, <i>n</i> (%)	0 (0,0)
40 и более – ожирение 3-й степени, <i>n</i> (%)	0 (0,0)

Таблица 2 – Клиническая характеристика больных с НАЖБП

Показатель		2-я группа: пациенты с НАЖБП (<i>n</i> =22)
Фенотип НАЖБП	Стеатоз, <i>n</i> (%)	17 (77,27)
	НАСГ, <i>n</i> (%)	5 (22,73)
Стеатоз по УЗИ	1-я степень, <i>n</i> (%)	4 (18,18)
	2-я степень, <i>n</i> (%)	11 (50)
	3-я степень, <i>n</i> (%)	7 (31,81)
Фиброз, <i>n</i> (%)		7 (31,8)
Возраст, лет (медиана)		37,0 [32,5;47,0]
Пол	Мужчины, <i>n</i> (%)	10 (45,45)
Сопутствующие заболевания		
ГЭРБ, <i>n</i> (%)		9 (40,90)
Дивертикулез кишечника, <i>n</i> (%)		4 (18,18)
Хронический панкреатит, <i>n</i> (%)		5 (22,72)
Хронический холецистит, <i>n</i> (%)		5 (22,72)
Лекарственная терапия		
ИПП, <i>n</i> (%)		9 (40,90)
Ферментные препараты, <i>n</i> (%)		7 (31,81)
Отягощенная наследственность		
По сердечно-сосудистым заболеваниям, абс./%		4 (18,18)
По сахарному диабету, абс./%		2 (9,09)
По хроническим болезням печени, абс./%		3 (13,63)

Показатель	2-я группа: пациенты с НАЖБП ($n = 22$)
Курение	
Не курит, n (%)	12 (54,54)
Курит менее 1/2 пачки в день, n (%)	4 (18,18)
Курит 1/2 пачки в день, n (%)	2 (9,09)
Курит менее одной пачки в день, n (%)	3 (13,63)
Курит более одной пачки в день, n (%)	1 (4,54)
Индекс массы тела	
16 и < – выраженный дефицит массы тела, n (%)	0 (0,0)
16,0–18,5 – недостаточная (дефицит) масса тела, n (%)	0 (0,0)
18,50–24,99 – норма, n (%)	5 (22,72)
25–30 – избыточная масса тела, n (%)	7 (31,81)
30–35 – ожирение 1-й степени, n (%)	9 (40,90)
35–40 – ожирение 2-й степени, n (%)	1 (4,54)
40 и более – ожирение 3-й степени, n (%)	0 (0,0)

Таблица 3 – Клиническая характеристика больных с ВЗК+НАЖБП

Показатель		1-я группа: пациенты с ВЗК+НАЖБП ($n = 20$)
Фенотип ВЗК	ЯК, n (%)	11 (55,0)
	БК, n (%)	9 (45,0)
Фенотип НАЖБП	Стеатоз, n (%)	8 (40,0)
	НАСГ, n (%)	12 (60,0)
ВЗК+НАЖБП (фиброз)	n (%)	8 (40,0)
Возраст, лет (медиана)		44 [37,0;49,0]
Пол	Мужчины, n (%)	9 (45,0)
Тяжесть атаки		БК ЯК
Легкая, n (%)		3 (33,34) 2 (18,18)
Средняя, n (%)		4 (44,44) 6 (54,54)
Тяжелая, n (%)		2 (22,22) 3 (27,27)
Локализация поражения при БК		
Терминальный илеит, n (%)		1 (11,11)
Колит, n (%)		5 (55,55)
Илеоколит, n (%)		3 (33,33)

Показатель	1-я группа: пациенты с ВЗК+НАЖБП (<i>n</i> =20)
Локализация поражения при ЯК	
Проктит, <i>n</i> (%)	1 (9,1)
Левостороннее, <i>n</i> (%)	5 (45,45)
Тотальное, <i>n</i> (%)	5 (45,45)
Внекишечные проявления	
Артралгии, <i>n</i> (%)	5 (25,0)
Двусторонний сакроилеит, <i>n</i> (%)	1 (5,0)
Афтозный стоматит, <i>n</i> (%)	3 (15,0)
Сопутствующие заболевания	
ГЭРБ, <i>n</i> (%)	6 (30,0)
Дивертикулез кишечника, <i>n</i> (%)	5 (25,0)
Хронический панкреатит, <i>n</i> (%)	6 (30,0)
Хронический холецистит, <i>n</i> (%)	6 (30,0)
Мигрень, <i>n</i> (%)	1 (5,0)
Хронический пиелонефрит, <i>n</i> (%)	2 (20,0)
Лекарственная терапия	
5-АСК: суппозитории ректально, <i>n</i> (%)	10 (50,0)
5-АСК в таблетках и гранулах, <i>n</i> (%)	11 (55,0)
Азатиоприн, <i>n</i> (%)	7 (35,0)
6-меркаптопурин, <i>n</i> (%)	1 (5,0)
Отягощенная наследственность	
Наследственность отягощена по сердечно-сосудистым заболеваниям, абс./%	8 (40,0)
Наследственность отягощена по хроническим болезням печени, абс./%	8 (40,0)
Курение	
Не курит, <i>n</i> (%)	9 (45,0)
Курит менее 1/2 пачки в день, <i>n</i> (%)	5 (25,0)
Курит 1/2 пачки в день, <i>n</i> (%)	2 (10,0)
Курит менее одной пачки в день, <i>n</i> (%)	3 (15,0)
Курит более одной пачки в день, <i>n</i> (%)	1 (5,0)
Индекс массы тела	
16 и < – выраженный дефицит массы тела, <i>n</i> (%)	0 (0,0)
16,0–18,5 – недостаточная (дефицит) масса тела, <i>n</i> (%)	0 (0,0)
18,50–24,99 – норма, <i>n</i> (%)	10 (50,0)
25–30 – избыточная масса тела, <i>n</i> (%)	7 (35,0)
30–35 – ожирение 1-й степени, <i>n</i> (%)	5 (25,0)
35–40 – ожирение 2-й степени, <i>n</i> (%)	0 (0,0)
40 и более – ожирение 3-й степени, <i>n</i> (%)	0 (0,0)

Распределение больных по полу, представленное в таблицах 1–3, продемонстрировало преобладание мужчин в группе ВЗК, тогда как в группах НАЖБП и ВЗК+НАЖБП было больше женщин.

Сравнительный анализ групп пациентов с изолированными ВЗК и пациентов из группы ВЗК+НАЖБП продемонстрировал, что соотношение больных по тяжести атаки было разным: легкая атака БК в группе ВЗК составила 37,5 % против 33,34 % в ВЗК+НАЖБП, доля среднетяжелой атаки БК также была выше в группе ВЗК — 50 % против 44,44 %, доля тяжелой атаки – 12,5 % против 22,22 %. При ЯК легкая атака в 2,3 раза чаще встречалась у пациентов группы ВЗК, а средняя и тяжелая атаки преобладали в группе ВЗК+НАЖБП.

По локализации поражения у пациентов с ВЗК распределение было следующим: терминальный илеит у пациентов с БК встречался в 37,5 % случаев, колит в 37,5 %, сочетанное поражение толстой и тонкой кишки (илеоколит) в 25,0 %. У пациентов с ЯК: проктит выявлен у 7,69 % больных, левостороннее поражение у 69,23 %, тотальное у 15,38 %. Более чем у половины пациентов ВЗК+НАЖБП (55,5 %) было диагностировано поражение толстой кишки (колит). Таких пациентов было в 1,5 раза больше, чем больных с илеоколитом (33,33 %) и в 5 раз больше, чем с терминальным илеитом (11,12 %). У пациентов с ЯК проктит встречался в 7,69 % случаев, левостороннее поражение в 69,23 %, тотальное в 15,38 %.

Таким образом, обращало на себя внимание наличие тенденции к более тяжелой степени атаки и большей распространенности поражения кишечника у лиц с сочетанным течением ВЗК и НАЖБП в отличие от изолированных вариантов ВЗК.

Также в случаях с коморбидной патологией в 2 раза чаще наблюдался отягощенный наследственный анамнез по ССЗ и в 2,6 раза – по хроническим заболеваниям печени, чем у пациентов с изолированной НАЖБП и ВЗК.

У лиц с изолированной НАЖБП распределение по фенотипам было следующим: НАСГ встречался у 12 человек (60,0 %), стеатоз у 8 (40,0 %).

При оценке наличия фиброза печени по шкале ВААТ вероятность фиброза была выявлена у 10 пациентов (45,5 %). По данным УЗИ была выявлена 1-я степень стеатоза у 4 пациентов (18,18 %), 2-я степень – у 11 (50,0 %), 3-я степень – у 7 (31,82 %).

У пациентов из группы НАЖБП избыточная масса тела и ожирение встречались в 2 раза чаще, чем у лиц в группе ВЗК и ВЗК+НАЖБП.

В группе с ассоциированной патологией в 2 раза чаще наблюдались пациенты с НАСГ, а также на 10 % было больше лиц с вероятным фиброзом F3-F4.

2.2.2. Методы верификации ВЗК

Диагноз ЯК устанавливался согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по диагностике и лечению язвенного колита Российской гастроэнтерологической ассоциации, Общероссийской общественной организации «Ассоциации колопроктологов России» (2020) [26].

Для определения активности ЯК был применен индекс Мейо. Тяжесть обострения или атаки устанавливалась согласно критериям Truelove-Witts. Эндоскопическую активность ЯК определяли по шкале Schroeder.

Диагноз БК устанавливался согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по диагностике и лечению болезни Крона Российской гастроэнтерологической ассоциации, Общероссийской общественной организации «Ассоциации колопроктологов России» (2020). Для определения тяжести обострения (рецидива) атаки БК использовались критерии, разработанные Всероссийским обществом по изучению ВЗК и Ассоциацией колопроктологов России [24].

2.2.3. Методы верификации НАЖБП

Диагноз НАЖБП устанавливался в соответствии с положениями, изложенными в Клинических рекомендациях, разработанных консорциумом

ведущих российских профессиональных медицинских ассоциаций (РОПИП, РГА, Российская ассоциация эндокринологов, Российская ассоциация геронтологов и гериатров, Национальное общество профилактической кардиологии (2022)) [25]. Для верификации диагноза НАЖБП учитывали следующие обязательные диагностические критерии: 1) подтверждение стеатоза печени с наличием воспаления или без него и 2) исключение других причин развития стеатоза печени, таких как прием алкоголя в гепатотоксических дозах, генетические заболевания, прием лекарств и др. [25].

Для количественной оценки степени стеатоза печени использовалась классификация, разработанная С.С. Бацковым (1998). Данная УЗ-методика характеризуется высокими диагностическими показателями: чувствительность в диапазоне 87–90 % и специфичность 89–97 %. При этом градация степеней стеатоза по соответствующим УЗ-критериям следующая: стеатоз 1-й степени (S1) – умеренное диффузное повышение эхогенности печени (единственный диагностический признак); стеатоз 2-й степени (S2) – значительно выраженное диффузное повышение эхогенности печени + незначительное ухудшение визуализации печеночных вен + невыраженная гепатомегалия; стеатоз 3-й степени (S3) – увеличение правой и левой доли печени + ухудшена визуализация печеночных вен + выражено дистальное затухание ЭХО-сигнала + значительно выражена тотальная гиперэхогенность паренхимы печени + затруднена визуализация диафрагмального контура + нарушена ангиоархитектоника печеночных вен; стеатоз 4-й степени (S4) – полный набор критериев, соответствующих S3, + максимальная выраженность всех сонографических признаков [9].

Для оценки фиброза печени был выбрана неинвазивная диагностика с использованием не часто применяемой, но валидизированной для НАЖБП шкалы ВААТ. Выбор данного метода для исключения ложноположительного превышения значений был обоснован тем, что при расчете вероятности

фиброза по данной Шкале не используется значение количества тромбоцитов в периферической крови, что важно при оценке вероятности фиброза печени у лиц в группе сочетанной патологии ВЗК + НАЖБП.

Шкала ВААТ включает анализ четырех компонентов, выраженных в баллах, и позволяет исключить наличие фиброза при НАЖБП:

- ИМТ ≥ 28 кг/м² – 1 балл;
- возраст не моложе 50 лет – 1 балл;
- уровень АЛТ в 2 раза и более превышает верхнюю границу нормы – 1 балл;
- ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) – 1 балл.

Значение 0–1 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4, не менее 2 – о фиброзе F3 и F4, имеет 100%-ное отрицательное прогностическое значение в отношении септального фиброза или цирроза печени (100%-ная чувствительность и 46%-ная специфичность) [2].

2.2.4. Дополнительные лабораторные тесты

Для оценки тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза определяли количество тромбоцитов и показатель повреждения эндотелия васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФ). Количество тромбоцитов в 1 л венозной крови оценивали на гематологическом анализаторе Beckman Coulter DxH 800 (США), реактивы – Beckman Coulter (США). Референсные значения в группе контроля составили от 154 до 270×10^9 /л.

Количественное определение концентрации ВЭФ в сыворотке крови осуществлялось с использованием диагностического набора «Вектор-Бест» (производитель г. Новосибирск, Россия). Анализ производился методом ИФА в соответствии с инструкцией производителя. Диапазон определяемых концентраций: 0–2000 пг/мл. Референсные значения: для здоровых лиц в возрастной группе 18–65 лет – 10–246 пг/мл. Среднее значение концентрации

в референсной популяции: 127 пг/мл. Референсные значения были установлены на основании данных, представленных в инструкции по применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации ВЭФ в биологических жидкостях человека («Вектор-Бест», г. Новосибирск). Референсные значения ВЭФ в группе контроля соответствовали диапазону 98–156 пг/мл, что находится в пределах установленных референсных значений для здоровой популяции.

Показатели коагулограммы: протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое время (ПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген определялись методом коагуляции на автоматическом анализаторе гемостаза Sysmex CS-1600, реактивы фирмы Siemens (Германия). Референсные значения в контрольной группе составили: ПТИ – 75–79 %, ПТВ – 11–14 с, МНО – 1,3–1,5 ед., АЧТВ – 22–26 с, фибриноген – 2–4 г/л.

В качестве маркера регулятора фибринолиза использовали количественное определение PAI-1 сэндвич-методом ИФА. Для исследования уровня PAI-1 в плазме использовали диагностический набор SEA532Hu, г. Ставрополь. Диапазон измеряемых концентраций для данного набора соответствовал 12,5–800,0 пг/мл. Для здоровой популяции: референсные значения антигена PAI-1 в плазме составляют от 6 до 80 нг/мл [142]. (Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации PAI-1 в биологических жидкостях человека, «БелкиАнтитела РФ», г. Ставрополь). Референсные значения PAI-1 для контрольной группы составили от 11 до 35 нг/мл.

Количественное определение концентрации гомоцистеина в плазме крови осуществлялось методом ИФА. Для проведения исследования использовался коммерческий диагностический набор CED984Ge (производитель г. Ставрополь, Россия). Диапазон измеряемых концентраций для данного набора соответствовал 98,7–8000,0 нг/мл. Референсные значения

антигена HСu в плазме составляют 4,44–15,00 мкмоль/л [150]. Для группы контроля диапазон референсных значений HСu составил 4–10 мкмоль/л.

Всем пациентам и группе контроля проводили генетическое исследование полиморфизмов трех ключевых патогенетических для ВЗК и НАЖБП генов, ассоциированных с регуляцией гемостаза, ангиогенеза и системного воспаления: *PAI-1*, *VEGFA*, *IL-6*. Выбор указанных генетических маркеров был обусловлен их установленной ролью в патогенезе нарушений гемостаза, развитии дисфункции эндотелия и системного воспаления. Определение генетических полиморфизмов проводили с использованием метода ПЦР в реальном времени на амплификаторе CFX-96 от Bio-Rad Laboratories, Inc. (США) с применением реагентов «SNP-Скрин» от компании Синтол.

2.3. 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 ($Me [25;75]$); 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 (0,9–0,99) 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 $p < 0,05$.

Расчет объема выборки (мощность исследования)

1. Расчет объема выборки проведен по формуле (рис. 2,3).

$$n = \frac{N \cdot t^2 \cdot \sigma^2}{N \cdot \Delta^2 + t^2 \cdot \sigma^2},$$

Рисунок 2 – Формула для расчета объема выборки,
 где n – минимальный объем выборки, t – коэффициент достоверности 1,96 (при уровне достоверности исследования 95 %), N – распространенность в % (12 случаев на 1000 = 1,2 случая на 100), $Q = 100 - N$, Δ – предельная ошибка выборки 5 % (при уровне достоверности исследования 95 %)

$$n = \frac{1,96^2 \cdot 1,2 \cdot (100 - 1,2)}{5^2} = 18.$$

Рисунок 3 – Расчет объема выборки пациентов с НАЖБП

2. Средний возраст больных ВЗК по данным предварительной выборочной оценки составил: $M = 38,3$ г., $\sigma = 8,9$ г., ориентировочная средняя численность больных в г. Перми составляет до 300 тыс. человек (50 % от численности взрослого населения 600 тыс. человек). Расчет объема выборки проведен по формуле (рисунок 4).

$$n = \frac{300000 \cdot 1,96^2 \cdot 8,9^2}{300000 \cdot 5^2 + 1,96^2 \cdot 8,9^2} = 12,$$

Рисунок 4 – Расчет объема выборки пациентов с ВЗК

Таким образом, мощность выборки была достаточной.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА, СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ВЗК, НАЖБП И ПРИ СОЧЕТАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

3.1. Особенности гемостаза у пациентов с ВЗК

С целью объективизации состояния системы гемостаза у пациентов с ВЗК были проведены лабораторные исследования, оценивающие сосудисто-тромбоцитарное, коагуляционное звено и систему фибринолиза.

В зависимости от распространенности поражения, фенотипа заболевания статистически достоверных различий по количеству тромбоцитов выявлено не было, $p = 0,471$. Однако выявлены различия по уровню тромбоцитов у больных с различной степенью тяжести атаки (табл. 4).

Таблица 4 – Результаты сравнительного анализа количества тромбоцитов показателей в зависимости от тяжести атаки ВЗК

Показатель	Тяжесть атаки ВЗК			$P_{\text{мультигр.}}$
	легкая	средняя	тяжелая	
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	224,5 [190; 226]	326 [250; 378]	417 [183; 566]	$p_{1-2} = 0,100$ $p_{2-3} = 0,151$ $p_{1-3} = 0,013^*$

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

Корреляционный анализ не выявил статистически значимой связи между фенотипом ВЗК, распространенностью патологического процесса и уровнем тромбоцитов.

При изучении величины ВЭФ было отмечено, что его уровень у пациентов с ВЗК был значительно выше, чем в группе контроля: 440 [360; 585,5] пг/мл против 204,1 [175,2; 257,5] пг/мл, $p = 0,001$. Между фенотипами ВЗК также зарегистрированы различия по уровню ВЭФ: у пациентов с ЯК – 360 [310,45; 391,5] пг/мл, у пациентов с БК – 528,85 [318,45; 576,17] пг/мл (рис. 5). Концентрация ВЭФ увеличивалась по мере возрастания тяжести

атаки ВЗК, что подтверждено корреляционным анализом ($p = 0,03$, $r = 0,871$). Данные по уровням ВЭФ в зависимости от тяжести атаки представлены в таблице 5.

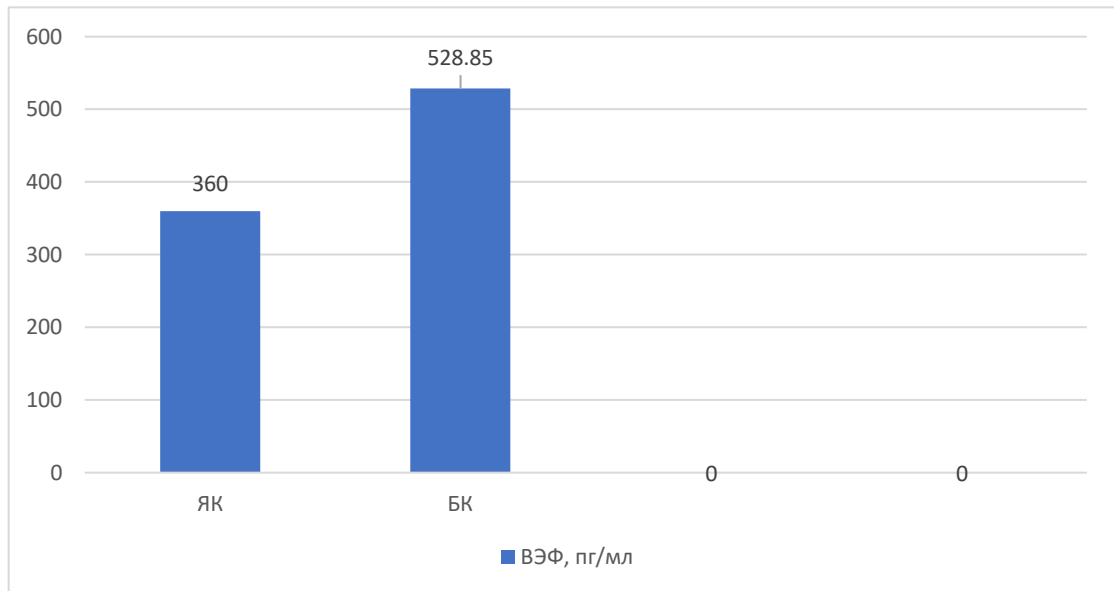


Рисунок 5 – Средние уровни ВЭФ у пациентов с ЯК и БК

Таблица 5 – Результаты сравнительного анализа уровня ВЭФ в зависимости от тяжести атаки ВЗК

Показатель	Тяжесть атаки ВЗК			$P_{\text{мультигр.}}$
	легкая	средняя	тяжелая	
ВЭФ, пг/мл	315,0 [299; 350]	445,0 [347; 463]	636,0 [543; 644]	$p_{1-2} = 0,132$ $p_{2-3} = 0,047^*$ $p_{1-3} = 0,006^*$

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

При оценке показателей коагуляционного гемостаза было выявлено статистически значимое различие по уровню фибриногена в зависимости от тяжести атаки ВЗК (см. таблицу 7). Корреляционный анализ подтвердил наличие связи средней силы между уровнем фибриногена и тяжестью атаки ($p = 0,04$, $r = 0,421$). Между остальными показателями коагулограммы и фенотипом ВЗК, тяжестью атаки, распространенностью патологического процесса значимых корреляций выявлено не было.

Сравнительная характеристика показателей коагуляционного звена гемостаза у пациентов с различными фенотипами ВЗК и тяжестью атаки представлена в таблицах 6, 7.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика показателей коагуляционного звена гемостаза у пациентов с различными фенотипами ВЗК

Показатель	Пациенты с ЯК, n=12	Пациенты с БК, n=8	$p_{\text{мультигр.}}$
АПТВ, с	26,2 [23,1; 28,3]	22,6 [21,3; 23,1]	0,561
ПТВ, с	14,1 [13,6; 14,5]	13,8 [11,9; 14,8]	0,841
ПТИ, %	93,1 [91,2; 93,6]	91,2 [85,6; 98,2]	0,696
МНО	1,1 [0,9; 1,6]	1,06 [0,99; 1,5]	0,914
Фибриноген, г/л	3,25 [3,1; 3,51]	3,7 [3,2; 4,4]	0,528

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

Таблица 7 – Результаты сравнительного анализа показателей коагуляционного звена гемостаза в зависимости от тяжести атаки ВЗК

Показатель	Тяжесть атаки ВЗК			$P_{\text{мультигр.}}$
	легкая	средняя	тяжелая	
АПТВ, с	23,5 [23; 28,3]	22,8 [21,3; 25,4]	23,1 [21,2; 29,35]	$p_{1-2} = 0,502$ $p_{2-3} = 0,575$ $p_{1-3} = 0,535$
ПТВ, с	14,0 [12,9; 14,5]	13,95 [11,9; 14,4]	14,1 [11,95; 16,6]	$p_{1-2} = 0,952$ $p_{2-3} = 0,779$ $p_{1-3} = 0,794$
ПТИ, %	91,6 [91,2; 93,1]	93,7 [88,9; 105,8]	89,9 [64,95; 95,9]	$p_{1-2} = 0,267$ $p_{2-3} = 0,833$ $p_{1-3} = 0,624$

Показатель	Тяжесть атаки ВЗК			$P_{\text{мультигр.}}$
	легкая	средняя	тяжелая	
МНО	1,0 [1,06; 1,5]	1,08 [0,98; 1,2]	1,1 [0,93–1,55]	$p_{1-2} = 0,818$ $p_{2-3} = 0,555$ $p_{1-3} = 0,794$
Фибриноген, г/л	5,11 [4,1; 7,11]	5,65 [4,95; 7,51]	7,70 [4,10; 8;40]	$p_{1-2} = 0,05$ $p_{2-3} = 0,084$ $p_{1-3} = 0,006^*$

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

При изучении системы фибринолиза у больных ВЗК было отмечено, что уровень РАІ-1 был достоверно выше, чем в группе контроля: 38,0 [24,5; 67,0] нг/мл против 25 [20,5;31,4] нг/мл, $p = 0,01$. Были получены статистически значимые различия по уровню РАІ-1 в зависимости от фенотипа ВЗК: РАІ-1 выше в группе с БК, чем у пациентов с ЯК ($p = 0,01$) (рисунок 6).

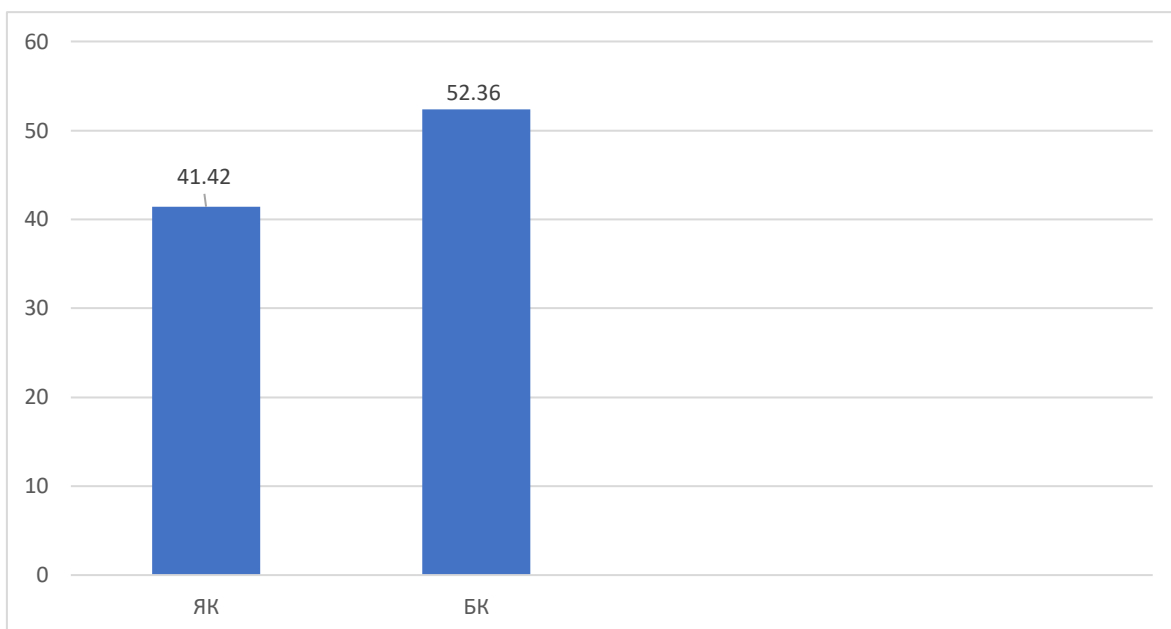


Рисунок 6 – Сравнительная характеристика РАІ-1 и гомоцистеина у пациентов с различными фенотипами ВЗК

При оценке уровня РАІ-1 в зависимости от тяжести атаки ВЗК выявлено, что уровень РАІ-1 в группе пациентов с тяжелой атакой был выше в 4,4 раза, чем у пациентов с легкой, $p = 0,034$ и в 1,8 раза выше, чем у пациентов со средней атакой, $p = 0,045$ (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты сравнительного анализа уровня РАІ-1 в зависимости от тяжести атаки ВЗК

Показатель	Тяжесть атаки ВЗК			$P_{\text{мультигр.}}$
	Легкая	Средняя	Тяжелая	
РАІ-1, нг/мл	19,48 [13,2; 26,9]	46,77 [39,7; 57,0]	85,52 [56,8; 112,5]	$p_{1-2} = 0,045^*$ $p_{2-3} = 0,06$ $p_{1-3} = \mathbf{0,034^*}$

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

Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал взаимосвязь РАІ-1 с тяжестью атаки ВЗК ($p = 0,00$, $r = 0,789$). 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.

У пациентов с ВЗК выявлены выраженные патологические изменения по показателю тромбофилического состояния – уровню гомоцистеина, который статистически значимо превышал соответствующие значения в контрольной группе: 13,9 [9,95; 18,45] мкмоль/мл против 9,8 [7,05; 10,3] мкмоль/мл, $p = 0,03$. При оценке уровня гомоцистеина в зависимости от тяжести атаки ВЗК в группе пациентов с тяжелой атакой уровень гомоцистеина был выше в 2 раза, чем у пациентов с легкой атакой, $p = 0,04$ и в 1,6 раза выше, чем у пациентов со средней атакой, $p = 0,05$ (рисунок 7).

В зависимости от фенотипа и распространенности поражения статистически достоверных различий получено не было.

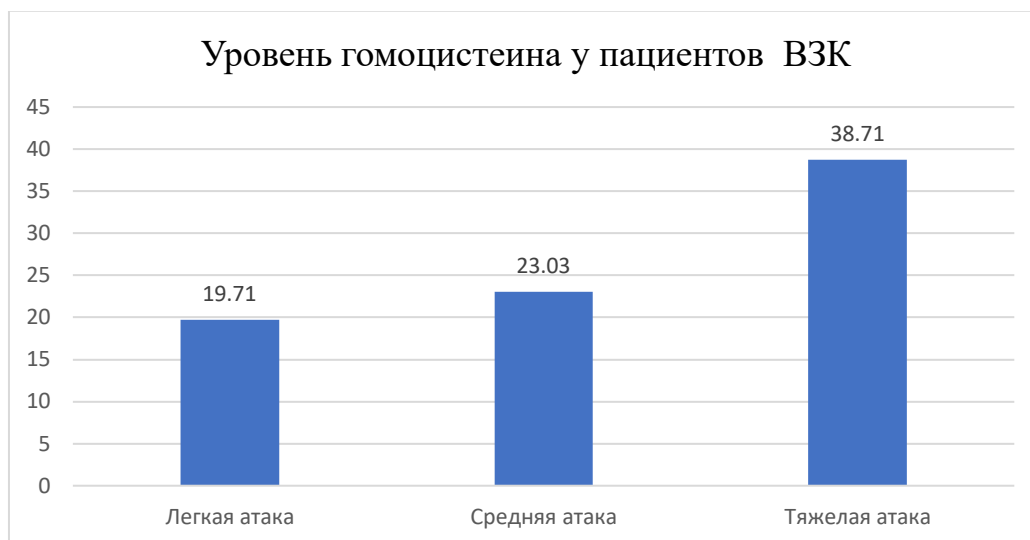


Рисунок 7 – Среднее значение гомоцистеина (мкмоль/мл) в зависимости от тяжести атаки ВЗК

Корреляционный анализ продемонстрировал значимую взаимосвязь гомоцистеина со степенью тяжести атаки ($p = 0,031$, $r = 0,784$) и маркером системного воспаления α -2 глобулином ($p = 0,05$, $r = 0,587$). Между фенотипом ВЗК, локализацией патологического процесса и уровнем гомоцистеина статистически значимых корреляций не было выявлено. Результаты корреляционного анализа между гомоцистеином и маркерами системного воспаления у пациентов с ВЗК представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Результаты корреляционного анализа гомоцистеина и показателей системного воспаления у пациентов с ВЗК

Показатель	Гомоцистеин	
	<i>R</i>	<i>P</i>
СОЭ, мм/час	-0,114	0,622
СРБ, мг/л	-0,238	0,300
α -1 глобулин, %	0,022	0,925
α -2 глобулин, %	0,587*	0,05*
Фибриноген, г/л	-0,204	0,375

Примечание: *p* – критерий и коэффициент корреляции Пирсона.
* – статистически значимые результаты ($p < 0,05$).

В связи с выявленной прямой корреляцией большинства показателей системы гемостаза с маркерами системного воспаления проведена детальная характеристика воспалительного профиля в когортах ВЗК, БК и ЯК (таблица 10).

Таблица 10 – Результаты сравнительного анализа показателей маркеров системного воспаления в зависимости от фенотипа ВЗК

Показатель	Пациенты с ЯК, $n = 12$	Пациенты с БК, $n = 8$	$p_{\text{мультигр.}}$
СОЭ, мм/час	21,07 [19,0; 40,4]	28 [22,0; 41,5]	0,667
СРБ, мг/л	11,4 [6,35; 22,9]	15,5 [6,9; 33,7]	0,652
α -1-глобулин, %	5,6 [4,9; 7,3]	5,75 [3,8; 7,1]	0,089
α -2-глобулин, %	8,7 [8,3; 11,40]	8,7 [8,5; 10,4]	0,423
Фибриноген, г/л	4,25 [4,1; 5,7]	5,5 [4,1; 8,4]	0,528

Примечание: $p_{\text{мультигрупповое}} - p < 0,017$, * – статистически значимые различия.

В связи с прямой связью большинства показателей системы гемостаза с маркерами системного воспаления также была дана характеристика воспалительного профиля в группе ВЗК. При анализе маркеров системного воспаления выявлено их последовательное возрастание с увеличением тяжести атаки ВЗК. Так, СОЭ при легкой атаке заболевания была статистически значимо ниже, чем при умеренной и тяжелой степени ($p = 0,02$). Величина СОЭ при легкой атаке заболевания имела достоверно более низкое значение, чем при средней и тяжелой степени воспаления ($p = 0,02$) и ($p = 0,02$). Концентрация фибриногена в крови также достигала своих максимальных значений при тяжелой и средней атаках заболевания, чем при легкой ($p = 0,027$ и $p = 0,001$ соответственно) (таблица 11).

Таблица 11 – Результаты сравнительного анализа показателей системного воспаления в зависимости от тяжести атаки ВЗК

Показатель	Тяжесть атаки ВЗК			$P_{\text{мультигр.}}$
	легкая	средняя	тяжелая	
СОЭ, мм/час	25,0 [20,0; 27,0]	21,0 [19,0; 33,0]	44,0 [41,5; 50,5]	$p_{1-2} = 0,02^*$ $p_{2-3} = 0,126$ $p_{1-3} = 0,02^*$
СРБ, мг/л	9,05 [2,1; 12,0]	11,2 [5,0; 16,5]	15,7 [8,15; 42,70]	$p_{1-2} = 0,435$ $p_{2-3} = 0,147$ $p_{1-3} = 0,131$
α -1 глобулин, %	5,2 [4,7; 7,1]	6,1 [4,9; 8,1]	5,4 [4,65; 6,80]	$p_{1-2} = 0,928$ $p_{2-3} = 0,312$ $p_{1-3} = 0,307$
α -2 глобулин, %	11,35 [4,1; 15,6]	11,55 [10,5; 14,8]	11,5 [10,55; 18,55]	$p_{1-2} = 0,515$ $p_{2-3} = 0,696$ $p_{1-3} = 0,395$
Фибриноген, г/л	5,11 [4,1; 7,11]	5,65 [4,95; 7,51]	7,70 [4,10; 8; 40]	$p_{1-2} = 0,05$ $p_{2-3} = 0,084$ $p_{1-3} = 0,006^*$

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

Резюме. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются появлением нарушений функционирования эндотелиальных клеток сосудистой стенки, проявляющихся повышением концентрации ВЭФ в сыворотке крови, высоким уровнем медиаторов воспаления, снижением фибринолитической активности крови, что сопровождается увеличением содержания PAI-1 в плазме крови и гипергомоцистеинемией. Степень выраженности этих изменений зависит от тяжести атаки ВЗК: наиболее высокие значения изучаемых маркеров наблюдаются при тяжелой атаке.

Таким образом, углубленное исследование параметров системы гемостаза представляет собой перспективное направление для стратификации риска прогрессирования ВЗК и развития тромбофилий.

3.2. Особенности гемостаза у пациентов с НАЖБП

Для решения поставленной задачи в исследование были включены пациенты с изолированной НАЖБП с комплексной оценкой тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев системы гемостаза.

При исследовании тромбоцитарного звена гемостаза было отмечено, что количество тромбоцитов у пациентов в группе НАЖБП было статистически достоверно выше, чем у лиц в группе контроля: $240,0 [219,5; 255] \times 10^9/\text{л}$ против $204 [175; 257,5]$, $p = 0,05$. Увеличение количества тромбоцитов при НАСГ носило характер тенденции, однако достоверных различий между количеством тромбоцитами при стеатозе печени и НАСГ выявлено не было (рисунок 8).

Проведенный корреляционный анализ не продемонстрировал взаимосвязи количества тромбоцитов в периферической крови с фенотипом НАЖБП, степенью стеатоза, наличием фиброза печени, показателями липидного спектра, цитолиза и холестаза, показателями системного воспаления.

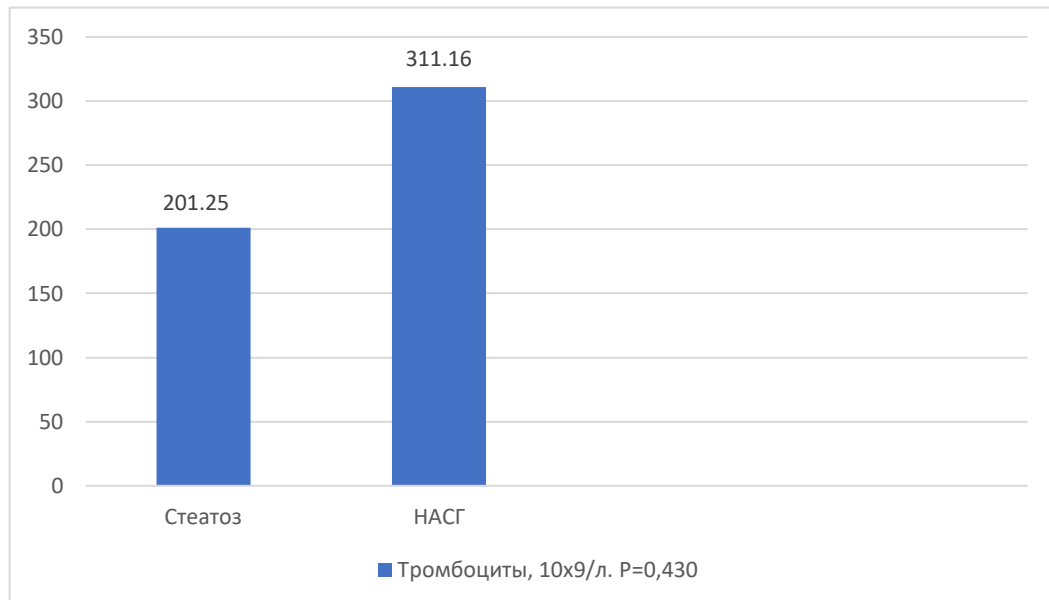


Рисунок 8 – Результаты сравнительного анализа количества тромбоцитов у пациентов с разными формами НАЖБП

У пациентов в группе НАЖБП были зарегистрированы более высокие уровни ВЭФ по сравнению с контрольной группой: 347,5 [299; 400,4] пг/мл против 108,01 [98,2; 125,4] пг/мл, $p = 0,05$. В зависимости от фенотипа НАЖБП было выявлено статистически значимое различие по уровню ВЭФ: при НАСГ уровень ВЭФ был 342,36 [311,21; 400,4] пг/мл против 300,67 [299; 314,2] пг/мл при стеатозе, $p = 0,05$ (рисунок 9).

Также у пациентов с фиброзом печени количество ВЭФ было выше в 1,5 раза, чем у пациентов без фиброза: 388,91 [366,8; 400] пг/мл против 302,56 [316,2; 324] пг/мл, $p = 0,04$. Данные были подтверждены корреляционным анализом, выявлена положительная умеренная взаимосвязь между уровнем ВЭФ и фенотипом НАЖБП: $p = 0,05$, $r = 0,659$ и положительная умеренная взаимосвязь между концентрацией ВЭФ и наличием фиброза: $p = 0,05$, $r = 0,711$. Между уровнем тромбоцитов и степенью стеатоза печени по данным УЗИ статистически значимой взаимосвязи выявлено не было.

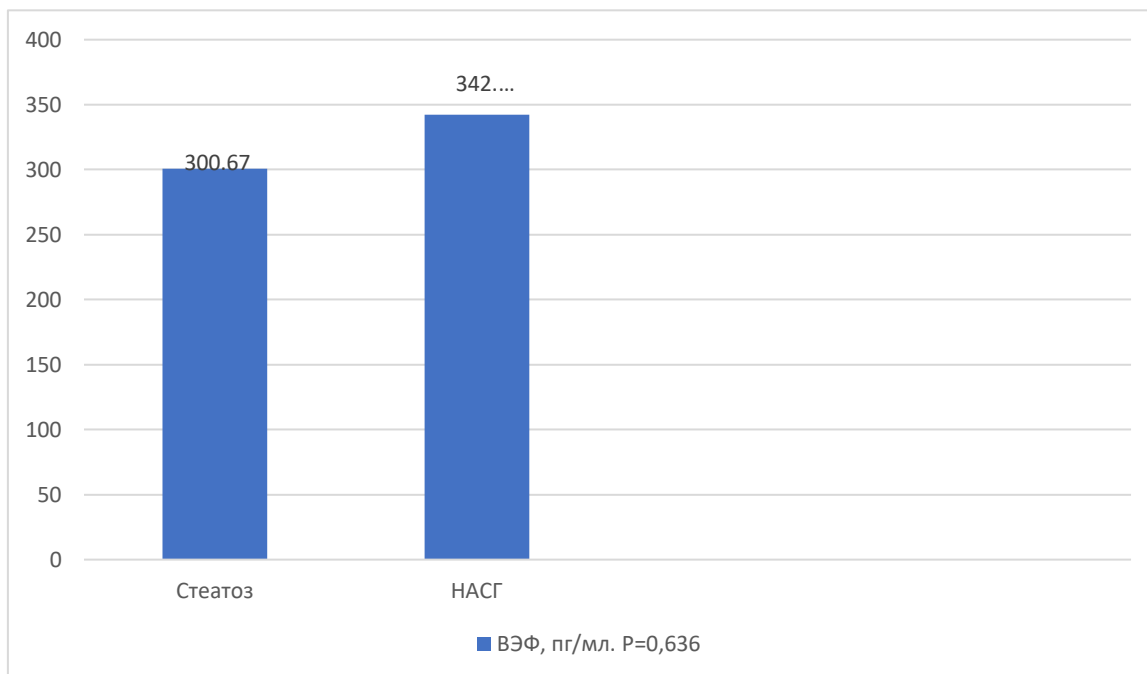


Рисунок 9 – Результаты сравнительного анализа уровня ВЭФ у пациентов с разными формами НАЖБП ($M \pm \sigma$)

Между показателями коагулограммы и фенотипом НАЖБП (таблица 12), степенью стеатоза печени по данным УЗИ и наличием фиброза статистически достоверных взаимосвязей выявлено не было.

Таблица 12 – Результаты сравнительного анализа коагуляционного звена гемостаза у пациентов с разными формами НАЖБП

Показатель	Стеатоз, $n=17$	НАСГ, $n=5$	P
АПТВ, с	21 [19; 26,4]	21,1 [15,75; 24,6]	0,960
ПТВ, с	10,1 [9,7; 11,9]	12,1 [10,4; 12,85]	0,896
ПТИ, %	99,5 [91,5; 103,85]	94,8 [89,95; 104,1]	1
МНО	1,0 [0,8; 1,04]	1,0 [0,85; 1,5]	0,779

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), используемый метод: U-критерий Манна–Уитни.

При анализе фибринолитической системы в группе НАЖБП были выявлены статистически значимые различия по уровню PAI-1 с группой контроля: 32,0 [28,0; 36,0] нг/мл против 25,0 [20,5; 31,4], $p = 0,045$. В зависимости от фенотипа НАЖБП среднее количество PAI-1 в группе пациентов с НАСГ было выше в 1,8 раза, чем у пациентов со стеатозом, $p = 0,04$ (рисунок 10). Также были выявлены статистически значимые различия по уровню PAI-1 в зависимости от наличия фиброза: 34,18 [27,5; 35,2] нг/мл против 21,2 [20,5; 24,2] нг/мл, $p = 0,05$. В зависимости от степени стеатоза печени статистически значимых различий выявлено не было.

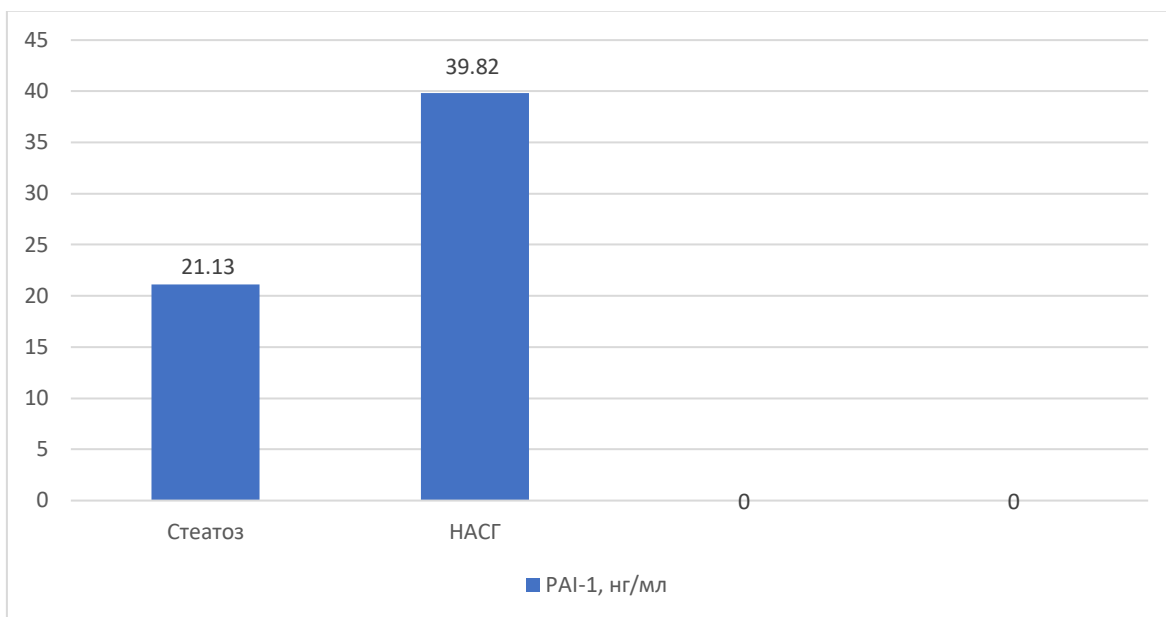


Рисунок 10 – Сравнительная характеристика уровню *PAI-1* у пациентов с различными фенотипами НАЖБП

Проведенный корреляционный анализ показал, что существует положительная умеренная связь с уровнем *PAI-1* ($p = 0,043$, $r = 0,436$) и фенотипами НАЖБП и положительная умеренная связь с уровнем *PAI-1* и наличием фиброза ($p = 0,05$, $r = 0,581$). Корреляций с *PAI-1* в зависимости от степени стеатоза печени по данным УЗИ ОБП, показателями липидного спектра, системного воспаления выявлено не было.

При анализе уровня гомоцистеина в зависимости от фенотипа НАЖБП было выявлено, что величина гомоцистеина выше в 1,7 раза у пациентов с НАСГ в отличие от пациентов со стеатозом, $p = 0,04$ (рисунок 11). Также у пациентов с фиброзом печени количество гомоцистеина было статистически значимо выше, чем у больных без фиброза: 30,00 [28,2; 32,2] мкмоль/л против 21,01 [20,0; 23,2] мкмоль/л, $p = 0,05$. В зависимости от степени стеатоза печени по уровню гомоцистеина статистически достоверных взаимосвязей выявлено не было.

Корреляционный анализ продемонстрировал положительную умеренную связь между повышенным уровнем гомоцистеина и фенотипов НАЖБП ($p = 0,04$, $r = 0,588$) и положительную умеренную взаимосвязь

между концентрацией гомоцистеина и наличием фиброза ($p = 0,004$, $r = 0,613$).

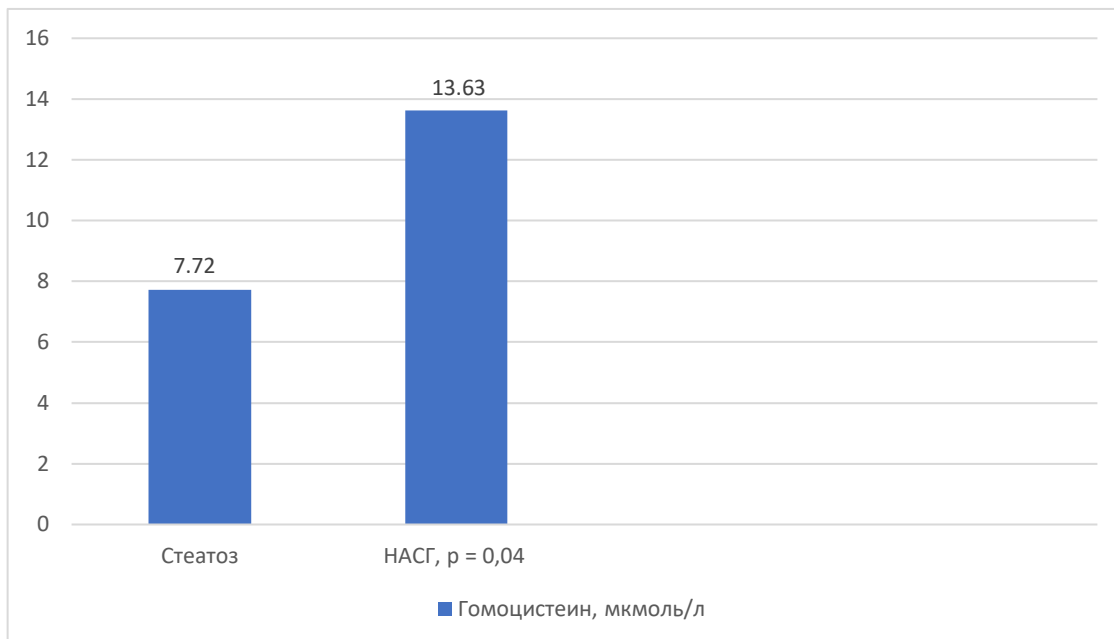


Рисунок 11 – Сравнительная характеристика уровней показателей РАІ-1 и гомоцистеина у пациентов с различными фенотипами НАЖБП

Сравнительная характеристика показателей системного воспаления у пациентов с различными фенотипами НАЖБП представлена в таблице 13. Пациенты с НАСГ статистически значимо по анализируемым показателям от группы с больных со стеатозом не отличались, но была выявлена тенденция к субклиническому воспалению.

Таблица 13 – Сравнительная характеристика показателей системного воспаления у пациентов с различными фенотипами НАЖБП

Показатель	Стеатоз, $n = 17$	НАСГ, $n = 5$	P
СОЭ, мм/час	10,5 [9,0; 17,5]	9,0 [8,05; 13,5]	0,555
СРБ, мг/л	2,7 [2,0; 5,2]	2,9 [2,05; 3,7]	0,312
α -1 глобулин, %	4,4 [3,8; 5,4]	4,3 [3,85; 7,3]	0,764
α -2 глобулин, %	9,3 [8,89; 11,35]	8,6 [8,15; 10,8]	0,535
Фибриноген, г/л	2,9 [2,15; 3,0]	2,0 [2,0; 2,6]	0,167

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), используемый метод: U-критерий Манна–Уитни.

При исследовании показателей печеночных маркеров у пациентов с разными формами НАЖБП получены статистически достоверные различия. Так, величина АСТ у пациентов НАСГ была выше в 1,5 раза, АЛТ – выше в 3 раза, а уровень ГГТП выше в 2 раза, чем у пациентов со стеатозом (таблица 14). У пациентов с НАСГ в большей степени, чем при стеатозе, отмечены нарушения липидного обмена по показателям ЛПНП и ЛПОНП. По остальным показателям липидограммы статистически значимых различий не обнаружено. Показатели билирубинового обмена и признаки холестаза не отличались между группами.

Таблица 14 – Сравнительная характеристика печеночных тестов и липидного спектра у пациентов с различными фенотипами НАЖБП

Показатель	Стеатоз, $n = 17$	НАСГ, $n = 5$	P
АСТ, ед/л	22,1 [17,0; 29,05]	34 [22,1; 56,2]	0,040*
АЛТ, ед/л	26,4 [22,9; 36,65]	47 [33,8; 76,8]	0,002
ГГТП, ед/л	28,8 [22,4; 44,7]	58,7 [33,5; 92,8]	0,04*
ЩФ, ед/л	77 [65,85; 94,35]	95 [79,103]	0,09
Билирубин общий, мкмоль/л	11,4 [9,0; 14,8]	10,9 [8,19; 15,20]	0,471
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,9 [2,4; 3,85]	4,1 [2,55; 5,15]	0,833
Общий холестерин, ммоль/л	4,3 [4,1; 5,25]	6,9 [5,75; 8,4]	0,384
ЛПНП, ммоль/л	2,0 [2,0; 3,05]	3,9 [2,0; 4,1]	0,04*
ЛПОНП, ммоль/л	1,01 [0,9; 1,3]	2,12 [0,9; 2,40]	0,04*
ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,61; 1,2]	1,1 [0,6; 1,2]	1
Триглицериды, ммоль/л	2,0 [1,6; 2,8]	2,8 [1,3; 3,8]	0,713
ИА	2,26 [1,9; 3,1]	3,29 [3,1; 3,9]	0,005*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), используемый метод: U-критерий Манна–Уитни.

Резюме. Состояние системы гемостаза при НАЖБП: тромбофилическое, обусловленное дисфункцией системы фибринолиза, дисфункцией сосудистого эндотелия и гипергомоцистеинемией. Была установлена зависимость основных изучаемых параметров от характера поражения печени. Пациенты с НАСГ и фиброзом печени, характеризующимися наличием воспаления и некроза гепатоцитов, наряду с накоплением жира в клетках печени продемонстрировали наибольшие концентрации РАІ-1, ВЭФ и гомоцистеина, что подтверждает значительный риск развития кардиоваскулярных осложнений у указанной когорты пациентов.

3.3. Особенности гемостаза и состояния печени у пациентов с ВЗК+НАЖБП

Для сравнения состояния показателей системы гемостаза у пациентов с изолированными формами заболеваний (ВЗК, НАЖБП) и при их сочетанном течении (ВЗК+НАЖБП) был реализован выбранный план обследования.

Критерий Краскела–Уоллиса продемонстрировал значимые межгрупповые различия по показателям сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза (таблица 15). Для некоторых маркёров различия оказались крайне статистически значимыми ($p < 0,001$), для других – высокосignificantными ($p < 0,001$).

Величины, характеризующие коагуляционный гемостаз в группах сравнения, представлены в таблице 16. При этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Таблица 15– Результаты сравнительного анализа сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с ВЗК, НАЖБП и ВЗК+НАЖБП

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

Таблица 16– Результаты сравнительного анализа коагуляционного звена гемостаза у пациентов с ВЗК, НАЖБП и ВЗК+НАЖБП

Показатель	Пациенты с ВЗК, $n = 20$	Пациенты с ВЗК+НАЖБП, $n = 20$	Пациенты с НАЖБП, $n = 22$	$P_{\text{мультигр.}}$
АПТВ, с	23,92 [20,12; 25,20]	26,05 [24,17; 28,24]	23,66 [20,34; 27,65]	$p_{1-2} = 0,896$ $p_{2-3} = 0,810$ $p_{1-3} = 0,771$
ПТВ, с	13,72 [12,11; 15,0]	14,59 [12,67; 16,14]	11,04 [10,5; 13,18]	$p_{1-2} = 0,638$ $p_{2-3} = 0,271$ $p_{1-3} = 0,128$
ПТИ, %	92,8 [80,12; 99,65]	90,78 [87,4; 94]	97,5 [91,5; 100,82]	$p_{1-2} = 0,960$ $p_{2-3} = 0,234$ $p_{1-3} = 0,204$
МНО	1,1[1,04; 1,5]	1,06 [1,03; 1,1]	1,0[0,8; 1,04]	$p_{1-2} = 0,872$ $p_{2-3} = 0,149$ $p_{1-3} = 0,214$

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

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по показателям коагуляционного звена в целом, в группе пациентов с

сочетанной патологией (ВЗК+НАЖБП) зарегистрированы более высокие уровни РАІ-1 и гомоцистеина по сравнению с изолированными группами ($p < 0,001$; критерий Краскела – Уоллиса) (таблица 17).

Таблица 17 – Результаты сравнительного анализа РАІ-1 и гомоцистеина у пациентов с НАЖБП и ВЗК+НАЖБП ($M \pm \sigma$)

Показатель	Пациенты с ВЗК, $n = 20$	Пациенты с ВЗК+НАЖБП, $n = 20$	Пациенты с НАЖБП, $n = 22$	$P_{\text{мультигр.}}$
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,9 [9,95; 18,45]	14,70 [9,82; 48]	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]	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 18. 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 выше по сравнению с пациентами с изолированными ВЗК (см. таблицу 18).

Параметры, характеризующие функциональное состояние печени и липидный профиль пациентов, представлены в таблице 19. Более значимые изменения в показателях печеночного профиля (синдром цитолиза) и липидного спектра (гиперхолестеринемия и дислипидемия) были выявлены у пациентов с изолированной НАЖБП (см. таблицу 19). Однако повышение основных величин было минимальным и, как правило, не превышало нормальные значения. 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, ($p = 0,000$), повышены холестерин ($p = 0,002$), ТГ ($p = 0,006$), ЛПНП ($p = 0,001$) и снижены ЛПВП ($p = 0,046$).

Таблица 18 – Результаты сравнительного анализа показателей системного воспаления у пациентов с ВЗК, НАЖБП и ВЗК+НАЖБП

Показатель	Пациенты с ВЗК, $n = 20$	Пациенты с ВЗК+НАЖБП, $n = 20$	Пациенты с НАЖБП, $n = 22$	$P_{\text{мультигр.}}$
СОЭ, мм/час	21,1 [20,5; 41,5]	37,5 [22,5; 46]	12,5 [8; 17,5]	$p_{1-2}=0,009^*$ $p_{2-3}=0,000^*$ $p_{1-3}=0,031^*$
СРБ, мг/л	9,7 [6,35; 33,7]	14,8 [7,45; 42,7]	3,9 [2,1; 5,2]	$p_{1-2}=0,016^*$ $p_{2-3}=0,001^*$ $p_{1-3}=0,001^*$
α -2-глобулин, %	9,41 [8,66; 11,40]	14,50 [10,20; 18,55]	5,14 [4,1; 8,38]	$p_{1-2}=0,102$ $p_{2-3}=0,001^*$ $p_{1-3}=0,009^*$
Фибриноген, г/л	3,3 [3,1; 4,4]	4,9 [3,3; 6,9]	2,3 [2,0; 3,0]	$p_{1-2}=0,303$ $p_{2-3}=0,001^*$ $p_{1-3}=0,001^*$

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

Таблица 19 – Результаты сравнительного анализа печеночных маркеров и липидного спектра в группах

Показатель	Пациенты с ВЗК (1), $n = 20$	Пациенты с ВЗК+НАЖБП (2), $n = 20$	Пациенты с НАЖБП (3), $n = 22$	$P_{\text{мультигр.}}$
АСТ, ед/л	17,1 [13,2; 34,4]	24,5 [20; 47,5]	32,4 [17; 56,2]	$p_{1-2}=0,005^*$ $p_{2-3}=0,037^*$ $p_{1-3}=0,003^*$
АЛТ, ед/л	25,0 [16,2; 27,0]	36,4 [32,8; 62,5]	48,4 [22,0; 76,8]	$p_{1-2}=0,014^*$ $p_{2-3}=0,02^*$ $p_{1-3}=0,001^*$
ГГТП, ед/л	20,2 [13,4; 36]	64,7 [22,4; 92,8]	57,5 [31,4; 88,5]	$p_{1-2}=0,000^*$ $p_{2-3}=0,09$ $p_{1-3}=0,001^*$

Показатель	Пациенты с ВЗК (1), <i>n</i> = 20	Пациенты с ВЗК+НАЖБП (2), <i>n</i> = 20	Пациенты с НАЖБП (3), <i>n</i> = 22	<i>P</i> _{мультигр.}
ЩФ, ед/л	67,5 [22,56; 109,46]	85,33 [15,75; 126,34]	76,5 [69,72; 97,15]	$p_{1-2}=0,357$ $p_{2-3}=0,250$ $p_{1-3}=0,857$
Билирубин общий, мкмоль/л	10,10 [8,1; 11,89]	10,95 [5,9; 19,70]	11,45 [8,19; 15,20]	$p_{1-2}=0,11$ $p_{2-3}=0,617$ $p_{1-3}=0,11$
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,77 [1,70; 3,01]	2,63 [1,9; 2,8]	3,24 [2,1; 3,8]	$p_{1-2}=0,904$ $p_{2-3}=0,183$ $p_{1-3}=0,246$
Холестерин общий, ммоль/л	4,2 [3,95; 5,05]	7,75 [4,55; 9,3]	7,02 [4,1; 8,4]	$p_{1-2}=0,002^*$ $p_{2-3}=0,408$ $p_{1-3}=0,004^*$
ЛПНП, ммоль/л	1,2 [0,8; 1,8]	4,1 [2,1; 4,7]	3,26 [2,0; 4,1]	$p_{1-2}=0,001^*$ $p_{2-3}=0,07$ $p_{1-3}=0,003^*$
ЛПОНП, ммоль/л	1,9 [0,9; 2,40]	2,9 [1,68; 3,5]	2,12 [0,9; 2,40]	$p_{1-2}=0,004^*$ $p_{2-3}=0,064$ $p_{1-3}=0,006^*$
ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,8; 1,7]	0,8 [0,6; 1,6]	0,9 [0,6; 1,2]	$p_{1-2}=0,046^*$ $p_{2-3}=0,064$ $p_{1-3}=0,06$
ТГ, ммоль/л	1,4 [0,9; 1,7]	3,02 [1,7; 4,1]	2,86 [1,3; 3,8]	$p_{1-2}=0,006^*$ $p_{2-3}=0,11$ $p_{1-3}=0,002^*$

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

При оценке наличия фиброза печени по шкале ВААТ у пациентов с НАЖБП фиброз выявлялся у 7 человек (31,81 %), у лиц с ВЗК+НАЖБП – у 12 (60 %), $p = 0,002$ (рисунок 12). Аналогично степень стеатоза печени по данным УЗИ была статистически достоверно выше у пациентов группы ВЗК+НАЖБП, $p = 0,0001$ (рисунок 13).



Рисунок 12 – Результаты сравнительного анализа фиброза печени у пациентов с НАЖБП и ВЗК+НАЖБП ($M \pm \sigma$)

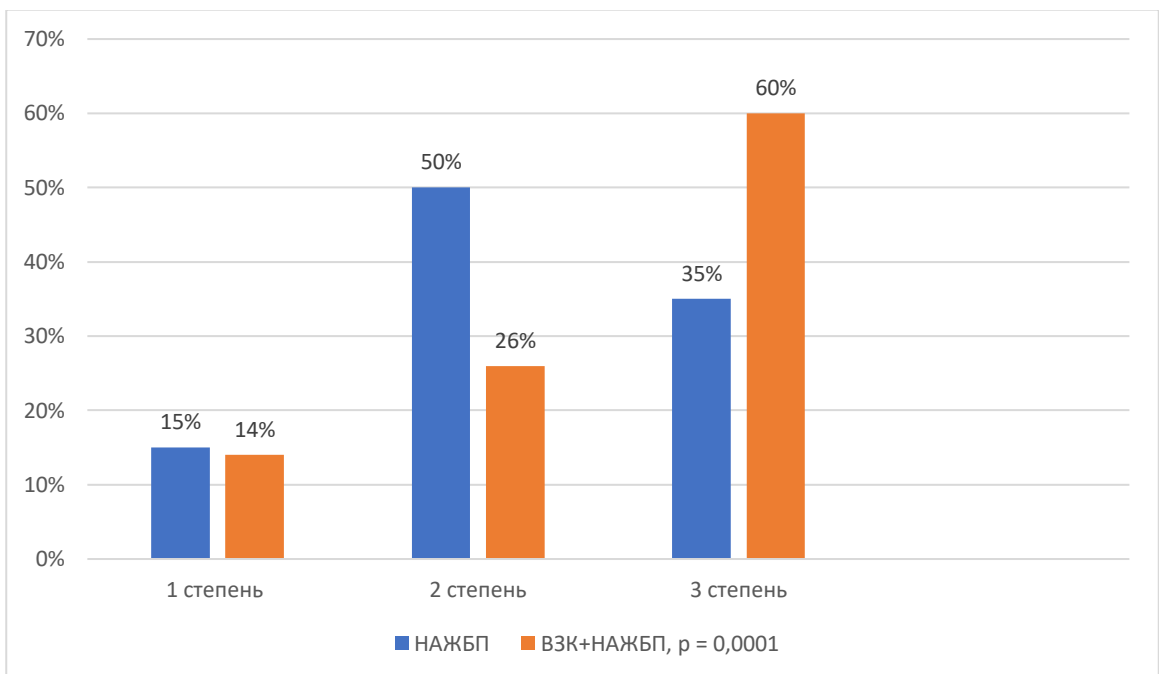


Рисунок 13 – Результаты сравнительного анализа степени стеатоза по данным УЗИ у пациентов с НАЖБП и ВЗК+НАЖБП ($M \pm \sigma$)

Резюме. Сочетанное течение ВЗК и НАЖБП обуславливает развитие тромбофилического состояния вследствие взаимодействия патогенетических механизмов, характерных как для НАЖБП, так и для ВЗК. Причем наибольшую роль этот фактор играет у пациентов со стеатогепатитом и тяжелой атакой ВЗК.

Более того, существующая сложная многофакторная взаимосвязь между данными заболеваниями не только повышает риски сердечно-сосудистых осложнений, но и влечет за собой увеличение частоты встречаемости различных форм патологии печени, включая риск прогрессирующего фиброза у данной когорты пациентов.

3.4. Генетический профиль патогенетических звеньев у пациентов с ВЗК, НАЖБП и моноформами заболевания

У пациентов группы сравнения и группы контроля были исследованы следующие генетические маркеры: PAI-1 (rs1799768), IL-6 (rs1800795), VEGFA (rs2146323).

При анализе вариантов гена *PAI-1* в позиции *rs1799768* у пациентов ВЗК значимо чаще встречался генотип *5G/5G* (в $55 \pm 11,12$ %), чем в группе контроля ($25 \pm 9,68$ %) $p = 0,02, 3,67$ (ДИ 0,96–14,03).

В группе контроля преобладал генотип *4G/4G* в $55 \pm 11,12$ % и доминантный аллель *4G* в $65 \pm 7,54$ %, у пациентов с ВЗК данный генотип был выявлен у $30 \pm 10,25$ %, $p = 0,11, 0,35$ (ДИ 0,1–1,29). Генотипы *5G/4G* встречались с частотой в $25 \pm 9,68$ % в контроле и $15 \pm 7,98$ % у пациентов с ВЗК без значимых различий ($p = 0,68$), $0,71$ (ДИ 0,14–3,66). В контрольной группе преобладал доминантный *4G* аллель $65 \pm 7,54$ % $0,32$ (ДИ 0,13–0,8).

У пациентов с НАЖБП частота встречаемости генотипов *4G/4G* составила $40,91 \pm 10,48$ % $0,62$ (ДИ 0,17–2,23), *5G/5G* – $31,82 \pm 9,93$ % $2,62$

(ДИ 0,74–9,21), 5G/4G – 27,27±9,49 %, 0,47 (ДИ 0,1–2,21) без достоверных различий с контрольной группой.

У лиц с сочетанием ВЗК+НАЖБП генотип 5G/4G выявлялся в 40±10,95 % 0,26 (ДИ 0,06–1,21), 4G/4G – 25,0±9,68 % 1,29 (ДИ 0,32–5,17) и 5G/5G – 35,0±10,67 % 2,27 (ДИ 0,64–8,11) (таблица 20).

Таблица 20 -- Сравнительная характеристика генотипов *PAI-1* в позиции *rs1799768* в группах сравнения

Показатель <i>PAI-1</i>	ВЗК, <i>n</i> = 20	ВЗК+НАЖБП, <i>n</i> = 20	НАЖБП, <i>n</i> = 22	Группа контроля, <i>n</i> = 20	<i>P</i>
4G/4G	30,0±10,25 %	25,0±9,68 %	40,91±10,48%	55,0±11,12 %	$p_{1-4} = 0,109$ $p_{2-4} = 0,052^*$ $p_{3-4} = 0,527$
5G/5G	55,0±11,12 %	35,0±10,67 %	31,82±9,93 %	25,0±9,68 %	$p_{1-4} = 0,429$ $p_{2-4} = 0,490$ $p_{3-4} = 0,625$
5G/4G	15,0±7,98 %	40,0±10,95 %	27,27±9,49 %	20,0±8,94 %	$p_{1-4} = 0,022^*$ $p_{2-4} = 0,167$ $p_{3-4} = 0,580$
5G	62,5±7,65 %	55,0±7,87 %	45,45±7,51 %	35,0±7,54 %	$p_{1-4} = 0,102$ $p_{2-4} = 0,167$ $p_{3-4} = 0,239$
4G	37,5±7,65 %	45,0±7,87 %	54,55±7,51 %	65,0±7,54 %	$p_{1-4} = 0,567$ $p_{2-4} = 0,439$ $p_{3-4} = 0,512$

Примечание: * – *p* – достоверность межгрупповых различий по критерию χ^2 .

Гетерозигота GC маркера IL-6 (*rs1800795*) обнаруживалась с сопоставимой частотой во всех группах: контроль – 25,0 %, ВЗК – 35,0 %, ВЗК+НАЖБП – 30 %, НАЖБП – 36,36 %. Частота гомозиготы CC была выше в контроле (60 %) по сравнению с группами пациентов: ВЗК – 20 % ($p = 0,009$), ВЗК+НАЖБП – 25 % ($p = 0,02$), НАЖБП – 36,36 % ($p = 0,125$). Гомозигота GG встречалась значимо чаще в когортах ВЗК и ВЗК+НАЖБП (по 45 % в каждой) по сравнению с группой контроля (15 %, $p = 0,03$); в группе НАЖБП частота GG составила 27,27 % (таблица 21). Доминантный

аллель С значимо чаще регистрировался у пациентов контрольной группы – в $72,5 \pm 7,06 \% 0,23$ (ДИ 0,09–0,59) по сравнению с пациентами группы ВЗК

Рецессивный аллель G встречался чаще у пациентов в группе ВЗК+НАЖБП $60,0 \pm 7,75 3,95$ (1,55–10,11).

Таблица 21 – Сравнительная характеристика генотипов *IL-6* в позиции *rs1800795* в группах сравнения

Показатель <i>IL-6</i> <i>rs1800795</i>	ВЗК, <i>n</i> = 20	ВЗК+НАЖБП, <i>n</i> = 20	НАЖБП, <i>n</i> = 22	Группа контроля, <i>n</i> = 20	<i>P</i>
<i>GG</i>	$45,0 \pm 11,12 \%$	$45,0 \pm 11,12 \%$	$27,27 \pm 9,49 \%$	$15,0 \pm 7,98 \%$	$p_{1-4} = 0,03^*$ $p_{2-4} = 0,03^*$ $p_{3-4} = 0,333$
<i>CC</i>	$20,0 \pm 8,94 \%$	$25,0 \pm 9,68 \%$	$36,36 \pm 10,26 \%$	$60,0 \pm 10,95 \%$	$p_{1-4} = 0,009^*$ $p_{2-4} = 0,025^*$ $p_{3-4} = 0,125$
<i>GC</i>	$35,0 \pm 7,4 \%$	$30,0 \pm 10,25 \%$	$36,36 \pm 10,26 \%$	$25,0 \pm 9,68 \%$	$p_{1-4} = 0,490$ $p_{2-4} = 0,723$ $p_{3-4} = 0,426$
<i>G</i>	$62,5 \pm 7,65 \%$	$60,0 \pm 7,75 \%$	$45,45 \pm 7,51 \%$	$27,5 \pm 7,06 \%$	$p_{1-4} = 0,03^*$ $p_{2-4} = 0,03^*$ $p_{3-4} = 0,109$
<i>C</i>	$37,5 \pm 7,65 \%$	$40,0 \pm 7,75 \%$	$54,55 \pm 7,51 \%$	$72,5 \pm 7,06 \%$	$p_{1-4} = 0,9$ $p_{2-4} = 0,115$ $p_{3-4} = 0,337$

Примечание: * – *p* – достоверность межгрупповых различий по критерию χ^2 .

При сравнении частоты встречаемости генотипов *VEGF* в позиции *rs2146323* ни по гомозиготным вариантам AA и CC, ни по гетерозиготе CA в группах ВЗК, НАЖБП, ВЗК+НАЖБП статистически значимых различий выявлено не было (таблица 22).

Оценка влияния генетических вариантов на состояние функции сосудистого эндотелия, системное воспаление и систему фибринолиза имеет ключевое значение в патогенезе ВЗК и НАЖБП. Корреляционный анализ продемонстрировал положительную ассоциацию полиморфизма PAI-1 (*rs1799768*) с плазменной концентрацией PAI-1 и положительную

взаимосвязь генотипа *AA* гена *VEGF* (*rs2146323*) с уровнем ВЭФ в исследуемых когортах пациентов (таблица 23). Варианты *GG* гена *IL-6* (*rs1800795*) с выработкой патогенетических факторов у пациентов группы ВЗК, НАЖБП и ВЗК+НАЖБП представлены в таблице 24.

Таблица 22 – Сравнительная характеристика генотипов *VEGF* в позиции *rs2146323* в группах сравнения

Показатель/ <i>VEGF</i>	ВЗК, <i>n</i> = 20	ВЗК+НАЖБП, <i>n</i> = 20	НАЖБП, <i>n</i> = 22	Группа контроля, <i>n</i> = 20	<i>P</i>
AA	40,0±10,95 %	50,0±11,18 %	31,82±9,93 %	35,0±10,67 %	$p_{1-4} = 0,743$ $p_{2-4} = 0,337$ $p_{3-4} = 0,827$
CC	30,0±10,25 %	20,0±8,94 %	27,27±9,49 %	40,0±10,95 %	$p_{1-4} = 0,507$ $p_{2-4} = 0,167$ $p_{3-4} = 0,226$
CA	30,0±10,25 %	30,0±10,25 %	40,91±10,48%	25,0±9,68 %	$p_{1-4} = 0,723$ $p_{2-4} = 0,767$ $p_{3-4} = 0,625$
C	45,0±7,87 %	35±7,54 %	47,73±7,53 %	52,5±7,9 %	$p_{1-4} = 0,348$ $p_{2-4} = 0,314$ $p_{3-4} = 0,412$
A	55,0±7,87 %	65±7,54 %	52,27±7,53 %	47,5±7,9 %	$p_{1-4} = 0,382$ $p_{2-4} = 0,112$ $p_{3-4} = 0,219$

Примечание: * – *p* – достоверность межгрупповых различий по критерию χ^2 .

Таблица 23 – Результаты корреляционного анализа *5G/4G* гена *PAI-1* (*rs1799768*) и концентрации PAI-1, *AA* гена *VEGF* (*rs2146323*) и концентрации ВЭФ у пациентов группы ВЗК и ВЗК+НАЖБП

Показатели	Группа ВЗК		Группа ВЗК+НАЖБП		Группа НАЖБП	
	<i>R</i>	<i>P</i>	<i>R</i>	<i>P</i>	<i>R</i>	<i>P</i>
Генотип <i>5G/4G/PAI-1</i>	0,863	0,004	0,892	0,003	0,481	0,009
Генотип <i>AA/ВЭФ</i>	0,859	0,001	0,901	0,000	0,774	0,005

Примечание: *p* – критерий и коэффициент корреляции Пирсона.

* – статистически значимые результаты ($p < 0,05$).

Таблица 24 – Результаты корреляционного анализа варианта GG гена *IL-6* (*rs1800795*) с выработкой патогенетических факторов у пациентов группы ВЗК, НАЖБП и ВЗК+НАЖБП

Показатели	Группа ВЗК		Группа ВЗК+НАЖБП		Группа НАЖБП	
	<i>R</i>	<i>P</i>	<i>R</i>	<i>P</i>	<i>R</i>	<i>P</i>
Генотип <i>GG/PAI-1</i>	0,386	0,114	0,386	0,114	0,287	0,293
Генотип <i>GG/ВЭФ</i>	0,251	0,438	0,251	0,438	0,143	0,348
Генотип <i>GG/гомоцистеин</i>	0,238	0,315	0,238	0,315	0,361	0,114
Генотип <i>GG/ВЭФ</i>	0,069	0,789	0,069	0,789	0,309	0,267
Генотип <i>GG/СОЭ</i>	0,348	0,093	0,348	0,093	0,191	0,781
Генотип <i>GG/СРБ</i>	0,611*	0,05*	0,611*	0,05*	0,399	0,091
Генотип <i>GG/фибриноген</i>	0,389	0,128	0,412	0,09	0,288	0,672
Генотип <i>GG/α-1-глобулин</i>	0,377	0,092	0,231	0,315	0,401	0,102
Генотип <i>GG/α-2-глобулин</i>	0,145	0,212	0,673*	0,05*	0,382	0,086

Примечание: *p* – критерий и коэффициент корреляции Пирсона. * – статистически значимые результаты ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о наличии значимой взаимосвязи между генотипом *GG* с концентрацией α-2 глобулина, СРБ у пациентов группы ВЗК+НАЖБП и положительной взаимосвязи между генотипом *GG* и уровнем СРБ у пациентов с ВЗК.

Резюме. Генотип *5G/4G* гена *PAI-1* (*rs1799768*) у пациентов с ВЗК и ВЗК+НАЖБП ассоциирован с повышенным уровнем PAI-1 в крови. Таким образом, сочетание данного генотипа и повышение концентрации в плазме белка PAI-1 является диагностически значимым маркером тромбофилии у данной когорты пациентов.

У пациентов с ВЗК и сочетанием ВЗК и НАЖБП встречается аллель GG гена *IL-6* (rs1800795), которая сопровождается высоким уровнем провоспалительных цитокинов: СРБ и α -2-глобулина, что может определять выраженность системного воспаления у данной когорты больных.

У лиц как с изолированными ВЗК и НАЖБП, так и с сочетанием данных заболеваний, наблюдается наличие генотипа AA гена *VEGF* (rs2146323), который находится в тесной корреляции с уровнем ВЭФ и ассоциируется с признаками нарушения функций эндотелия сосудов.

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

ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРНЫЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ВЗК, НАЖБП, ВЗК+НАЖБП)

Учитывая выявленную высокую статистическую и значимую достоверность взаимосвязей тяжести атаки ВЗК и степени воспаления и фиброза при НАЖБП и величин РАІ-1, гомоцистеина, ВЭФ, СОЭ, фибриногена, СРБ, АЛТ, ЛПОНП, был проведен множественный регрессионный анализ, по результатам которого созданы предикторные модели для оценки тяжести атаки ВЗК и вероятности развития фиброза печени.

В моделях в качестве зависимых переменных использовали:

- степень тяжести обострения ВЗК;
- степень вероятности фиброза печени (по Шкале ВААТ).

В качестве предикторов были включены:

- маркеры эндотелиальной дисфункции (ВЭФ);
- параметры тромбофилии и системы фибринолиза (фибриноген, гомоцистеин, РАІ-1);
- маркеры системного воспаления (СРБ, СОЭ);
- показатели цитолиза (АЛТ);
- гиперлипидемия (ЛПОНП);
- степень эндоскопической активности ВЗК.

4.1. Прогнозирование тяжести атаки у пациентов с ВЗК

Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал наличие статистически значимой связи тяжести атаки ВЗК с маркером ЭД (ВЭФ), с уровнем показателей системного воспаления (СОЭ и фибриногеном), а также с количеством тромбоцитов. При оценке линейной корреляции по Пирсону наиболее сильные и статистически значимые взаимосвязи были получены

для следующих показателей: уровня ВЭФ ($p = 0,003$, $r = 0,871$), гомоцистеина ($p = 0,0031$, $r = 0,784$), фибриногена ($p = 0,005$, $r = 0,749$), РАІ-1 ($p = 0,000$, $r = 0,789$), СОЭ ($p = 0,000$, $r = 0,874$). Взаимосвязь тяжести атаки ВЗК с показателями эндотелиальной дисфункции, тромбофилии и маркерами системного воспаления представлена на рисунке 14.

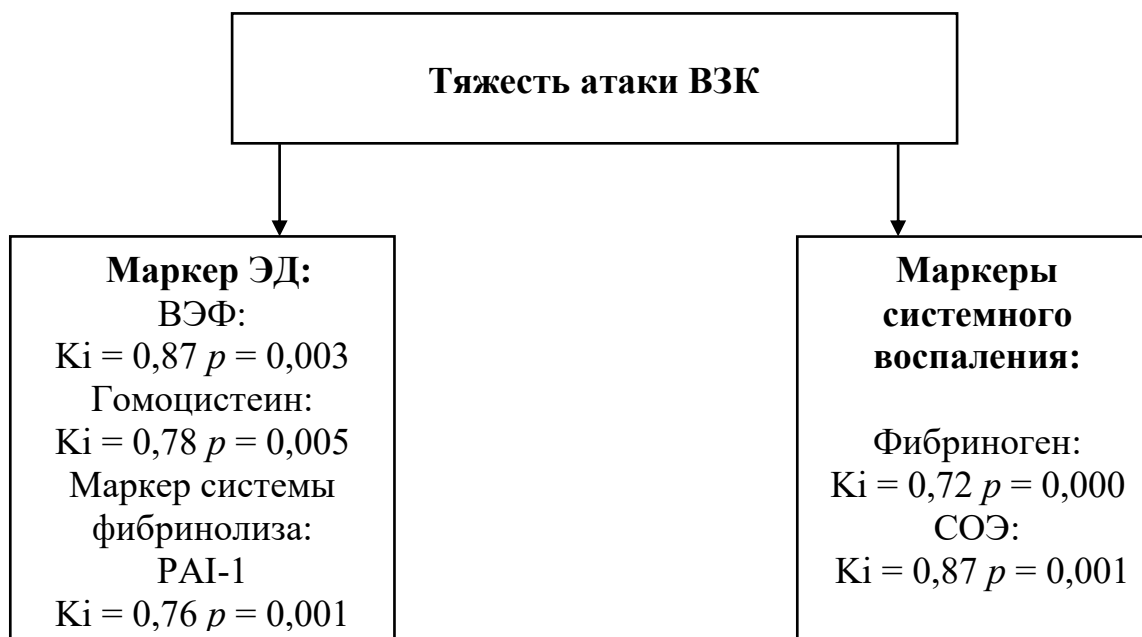


Рисунок 14 – Корреляции тяжести атаки ВЗК с маркерами эндотелиальной дисфункции, тромбофилии и системного воспаления.

Кі – коэффициент сопряженности Пирсона

Анализ коэффициента парной корреляции Пирсона подтвердил наибольшее влияние указанных пяти параметров на тяжесть атаки: ВЭФ ($p < 0,0003$, $r = 0,884$), гомоцистеина ($p = 0,001$, $r = 0,687$), фибриногена ($p < 0,0001$, $r = 0,895$), РАІ-1 ($p = 0,000$, $r = 0,856$), СОЭ ($p = 0,000$, $r = 0,784$).

Уравнение множественной зависимости (регрессии) выглядит следующим образом:

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

где Y (округленное до целого) – прогнозируемое значение атаки:

0 – нет атаки (ремиссия), 1 – легкая атака, 2 – атака средней степени тяжести, 3 – тяжелая атака.

-0,2231 – константа; 0,0035, 0,0045, 0,0978, 0,0180, 0,0011 – коэффициенты, вычисленные методом множественной регрессии.

При значении Y 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.

X_1 – PAI-1 (нг/мл), X_2 – СОЭ (мм/час), X_3 – фибриноген (г/л),

X_4 – гомоцистеин (мкмоль/л), X_5 – ВЭФ (пг/мл).

Площадь ROC-кривой для PAI-1 составила AUC $0,594 \pm 0,158$ (доверительный интервал (ДИ) 0,361–0,800), для СОЭ площадь AUC $0,878 \pm 0,00928$ (ДИ 0,662–0,978), AUC для Фибриногена– $0,850 \pm 0,0853$ (ДИ 0,628–0,966), для гомоцистеина – $0,961 \pm 0,003$ (ДИ 0,775–1,000), для ВЭФ – $0,967 \pm 0,003$ (ДИ 0,783–1,000) (рисунок 15).

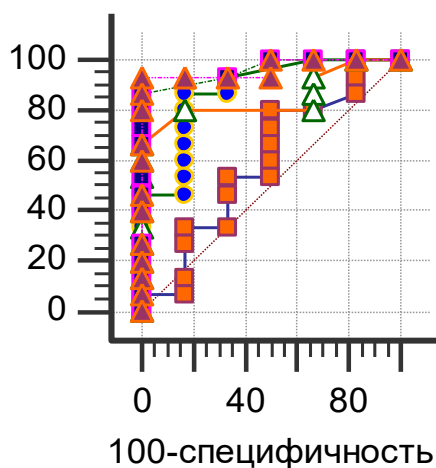


Рисунок 15 – ROC-кривая для показателей маркеров тяжести атаки ВЗК

Множественная регрессионная модель продемонстрировала удовлетворительную прогностическую способность: коэффициент множественной корреляции $R = 0,7212$; доля влияния суммы входящих в модель факторов составляет $R^2 \cdot 100 = 52,0 \%$, статистически значима (критерий $F = 3,2517$; $p = 0,0347$), обладает удовлетворительными показателями адекватности (таблицы 25, 26).

Таблица 25 – Результаты оценки точности прогноза тяжести атаки у пациентов с ВЗК

Фактически Методика	Заболевание		Итог
	Присутствует	Отсутствует	
Определены как больные	14	0	14
	100,0 ± 0,0		100,0
	93,3 ± 6,7		66,7 ± 20,6
Определены как здоровые	1	6	7
	14,3 ± 14,3	85,7 ± 14,3	100,0
	6,7 ± 6,7	100,0 ± 0,0	33,3 ± 20,6
Итог	15	6	21
	71,4 ± 19,7	28,6 ± 19,7	100,0
	100,0	100,0	100,0

Таблица 26 – Диагностические характеристики математической модели расчета тяжести атаки ВЗК

Диагностическая характеристика	Значения (%)
Чувствительность	93,3
Специфичность (%)	100,0
Показатель воспроизводимости (%)	93,3
Показатель соответствия (%)	95,2

Согласно полученным результатам, чувствительность модели составила 93,3 %, специфичность – 100 %.

Для оценки воспроизводимости предикторной модели приводим следующий клинический пример.

Клинический пример 1

Пациентка М., 40 лет. В течение последних 5 месяцев наблюдается у гастроэнтеролога с диагнозом: «Язвенный колит, левосторонняя локализация, хроническое рецидивирующее течение». Базисная терапия «Салофальк» 2 грамма в сутки перорально, в последний месяц терапию самостоятельно отменила в связи с улучшением самочувствия. В течение 2 недель отмечает появление жидкого кашицеобразного стула с примесью алой крови до 6 раз в день, тенезмы, повышение температуры до 37,2 °С.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы бледные, чистые. Артериальное давление 110/65 мм рт. ст. Пульс 80 в минуту. Частота дыхания 14 в минуту. Язык обложен белым налетом, влажный. Живот обычной формы, мягкий, чувствительный по левому фланку. Напряжения мышц живота не определяется. Синдром Щёткина–Блумберга отрицательный. Печень пальпируется по краю реберной дуги, безболезненная. Край ровный, гладкий. Желчный пузырь не пальпируется. Селезенка не пальпируется. Стул жидкий кашицеобразный, до 6 раз в день, с примесью алой крови.

Лабораторно отмечаются признаки системного воспаления и повышенной тромботической активации: СОЭ 35 мм/ч, фибриноген 3,2 г/л; маркеры эндотелиальной дисфункции/фибринолиза повышены (ВЭФ 516 пг/мл, РАІ-1 180 нг/мл), гомоцистеин 15 мкмоль/л. Эндоскопически – признаки воспалительного процесса в левых отделах толстой кишки: отсутствие гаустраций, гиперемия слизистой, псевдополипы, единичные эрозии и стертость сосудистого рисунка, контактная кровоточивость, что соответствует активному поражению при язвенном колите.

Рассчитываем тяжесть атаки: $Y = -0,2231 + 0,0035 \cdot 180 + 0,0045 \cdot 35 + 0,0978 \cdot 3,2 + 0,0180 \cdot 15 + 0,0011 \cdot 516 = 1,7$. Полученный результат соответствует средней степени атаки язвенного колита. При применении критериев Общества по изучению ВЗК получен аналогичный вывод.

Таким образом, заключительный диагноз: «Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, левосторонняя локализация, атака средней степени тяжести».

4.2. Прогнозирование развития фиброза у пациентов с НАЖБП

В группе НАЖБП обнаружены статистически значимые корреляции риска фиброза с ВЭФ, СОЭ, фибриногеном, гомоцистеином, ЛПОНП, АЛТ и РАІ-1. При оценке коэффициента парной корреляции наиболее выраженное влияние на риск фиброза продемонстрировали три признака: РАІ-1 ($R = 0,895$; $p = 0,0001$), АЛТ ($R = 0,798$; $p < 0,0001$) и ЛПОНП ($R = 0,9403$; $p < 0,0001$). На рисунке 16 представлена взаимосвязь риска развития фиброза с вышеуказанными маркерами.

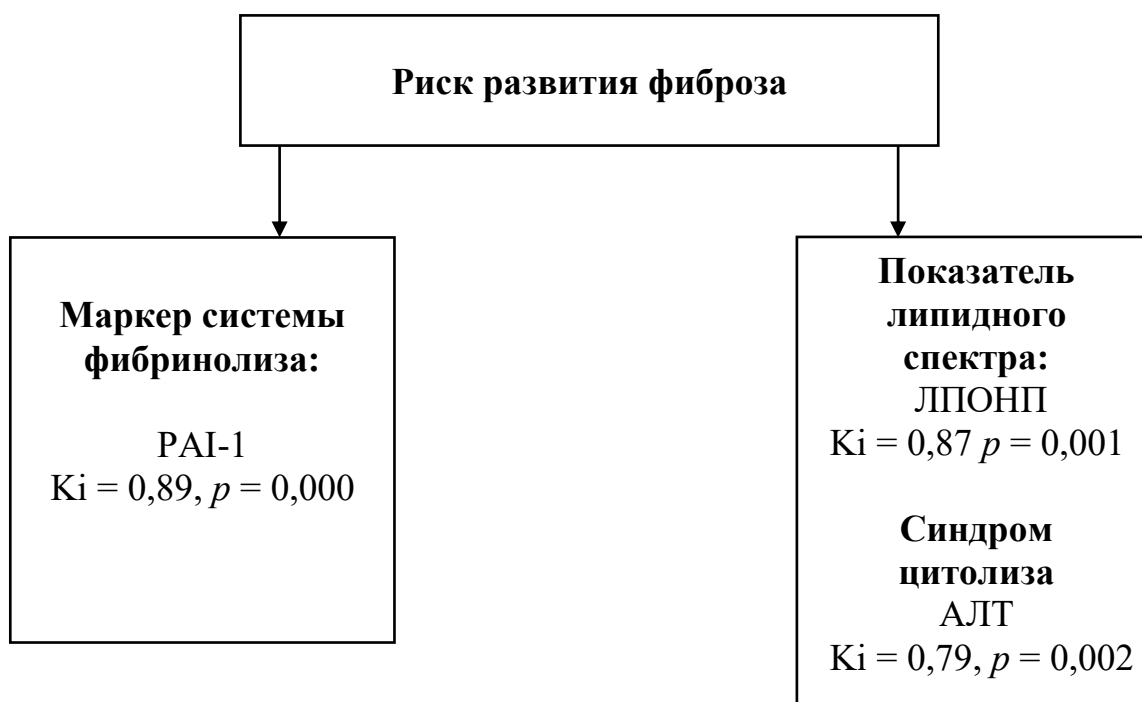


Рисунок 16 – Взаимосвязь риска развития фиброза печени с изучаемыми маркерами. K_i – коэффициент сопряженности Пирсона

Построенное нами уравнение множественной зависимости (регрессии) выглядит следующим образом:

$$Y = 0,3817 - 0,0101 \cdot X_1 + 0,0015 \cdot X_2 - 0,1693 \cdot X_3,$$

где Y (округленное до целого) – прогнозирование фиброза (0 – нет, 1 – есть), X_1 – PAI-1 (нг/мл), X_2 – АЛТ (ед/л), X_3 – ЛПОНП (ммоль/л).

Площадь ROC-кривой для PAI-1 составила AUC $0,794 \pm 0,116$ (ДИ $0,570-0,935$), для АЛТ площадь AUC $0,765 \pm 0,147$ (ДИ $0,538-0,917$), AUC для ЛПОНП – $0,853 \pm 0,104$ (ДИ $0,638-0,966$), (рисунок 17).

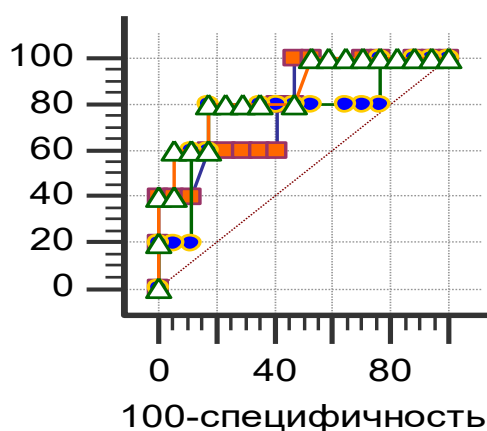


Рисунок 17 – ROC-кривая для показателей маркеров фиброза пациентов с НАЖБП

Модель оказалась недостаточно эффективной (коэффициент множественной корреляции $R = 0,6400$; доля влияния суммы входящих в модель факторов составляет $R^2 \cdot 100 = 41,0\%$), статистически значима (критерий $F = 4,1629$; $p = 0,0209$), обладает неудовлетворительными показателями адекватности (таблицы 27, 28).

Таблица 27 – Результаты оценки точности прогноза развития фиброза у пациентов с НАЖБП

Фактически Методика	Заболевание		Итог
	Присутствует	Отсутствует	
Определены как больные	3 100,0 ± 0,0 60,0 ± 40,0	0	3 100,0 13,6 ± 14,6
Определены как здоровые	2 10,5 ± 10,5 40,0 ± 40,0	17 89,5 ± 10,5 100,0 ± 0,0	19 100,0 86,4 ± 14,6
Итог	5 22,7 ± 17,9 100,0	17 77,3 ± 17,9 100,0	22 100,0 100,0

Таблица 28 – Диагностические характеристики математической модели расчета фиброза печени

Диагностическая характеристика	Значения (%)
Чувствительность	60,0
Специфичность (%)	100,0
Показатель воспроизводимости (%)	60,0
Показатель соответствия (%)	90,9

4.3. Прогнозирование тяжести атаки у пациентов с ВЗК+НАЖБП

Для пациентов с сочетанным течением ВЗК и НАЖБП проведенный статистический анализ выявил статистически значимую корреляцию тяжести атаки с перечисленными показателями: РАІ-1, гомоцистеин, АЛТ, ВЭФ, уровень тромбоцитов, величина фибриногена и общего холестерина, наличие абдоминальной боли.

По величине коэффициента парной корреляции максимальное влияние на тяжесть атаки оказали: РАИ-1 ($R = 0,912$; $p = 0,0001$), АЛТ ($R = 0,786$; $p < 0,0001$), ВЭФ ($R = 0,950$; $p < 0,0001$), гомоцистеин ($R = 0,868$; $p < 0,0001$), боль в животе ($R = 0,773$; $p < 0,0001$). На рисунке 18 представлена взаимосвязь тяжести атаки с вышеуказанными маркерами.

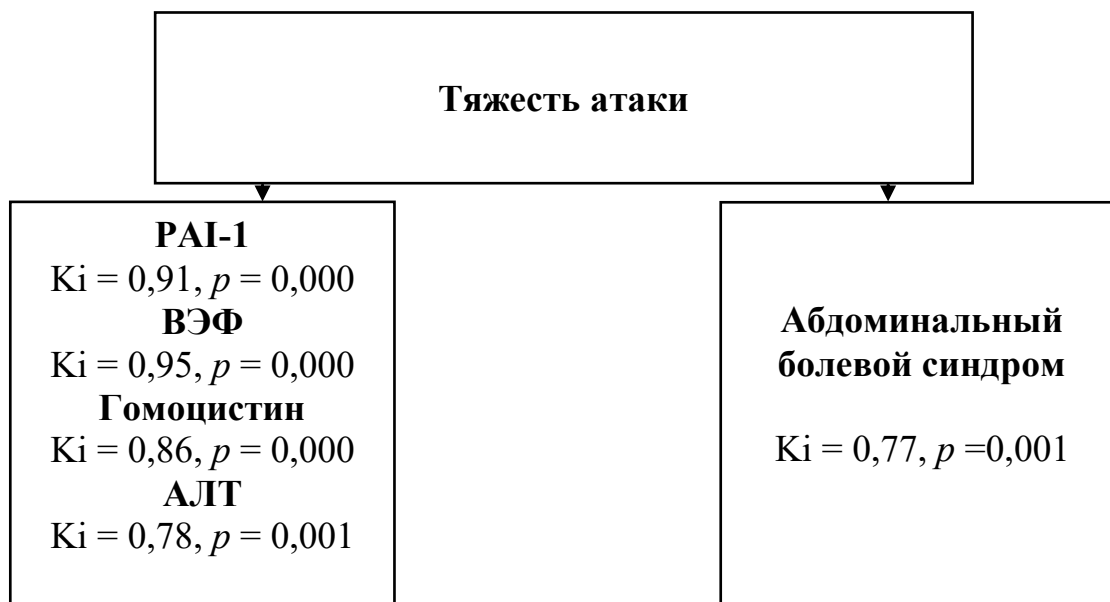


Рисунок 18 – Взаимосвязь тяжести атаки с изучаемыми маркерами.

K_i – коэффициент сопряженности Пирсона

Построенное уравнение множественной зависимости (регрессии) выглядит следующим образом:

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

где Y (округленное до целого) – прогнозируемое значение атаки:

0 – нет атаки (ремиссия), 1 – легкая атака, 2 – атака средней степени тяжести, 3 – тяжелая атака.

При уровне Y от 0,4 до 1,4 атака легкой степени тяжести, от 1,5 до 2,4 – атака средней степени тяжести, а при Y 2,5 – тяжелая атака.

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).

Площадь ROC-кривой для РАИ-1 составила AUC $0,780 \pm 0,109$ (ДИ 0,541–0,931), для гомоцистеина площадь AUC $0,667 \pm 0,125$ (ДИ 0,424–0,858), AUC для АЛТ – $0,774 \pm 0,109$ (ДИ 0,535–0,928), AUC для

ВЭФ – $0,798 \pm 0,114$ (ДИ 0,561–0,941), AUC для болей в животе – $0,810 \pm 0,101$ (ДИ 0,574–0,948) (рисунок 19).

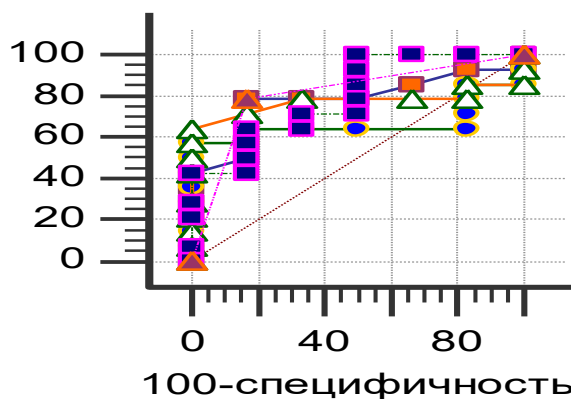


Рисунок 19 – ROC-кривая для показателей маркеров тяжести атаки ВЗК у пациентов с ВЗК+НАЖБП

Множественная регрессионная модель показала удовлетворительную эффективность и адекватность: коэффициент множественной корреляции $R = 0,7042$; доля влияния суммы входящих в модель факторов составляет $R^2 \cdot 100 = 49,6 \%$, статистически значима (критерий $F = 2,7537$; $p = 0,0448$) (таблицы 29, 30).

Таблица 29 – Результаты оценки точности прогноза тяжести атаки ВЗК у пациентов с ВЗК+НАЖБП

Фактически \ Методика	Заболевание		Итог
	Присутствует	Отсутствует	
Определены как больные	13 $92,9 \pm 7,1$ $92,9 \pm 7,1$	1 $16,7 \pm 16,7$ $8,3 \pm 8,3$	6 100,0 $30,0 \pm 20,5$
Определены как здоровые	1 $16,7 \pm 16,7$ $7,1 \pm 7,1$	11 $78,6 \pm 21,4$ $91,7 \pm 8,3$	14 100,0 $70,0 \pm 20,5$
Итог	14 $70,0 \pm 20,5$ 100,0	12 $60,0 \pm 21,9$ 100,0	20 100,0 100,0

Таблица 30 – Диагностические характеристики математической модели расчета тяжести атаки ВЗК у пациентов с ВЗК+НАЖБП

Диагностическая характеристика	Значения (%)
Чувствительность	92,9
Специфичность (%)	83,3
Показатель воспроизводимости (%)	86,7
Показатель соответствия (%)	90,0

Согласно полученным результатам, чувствительность модели составила 92,9 %, специфичность – 83,3 %.

Приводим клинический пример для оценки воспроизводимости прогностической модели.

Клинический пример 2

Пациентка К., 35 лет, поступила в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на жидкий стул с примесью алой крови до 8 раз в день, спастические боли по всему животу, повышение температуры тела до 38 °С. Вышеуказанные жалобы беспокоят в течение 7 дней. Ранее у гастроэнтеролога не наблюдалась, не обследована.

Не курит, употребление алкоголя отрицает. Наследственность не отягощена. Лекарственные средства, БАДы, витамины, средства на основе лекарственных трав не принимает. Работает бухгалтером.

Вес – 82 кг, рост – 164 см. ИМТ = 30,5 (Ожирение 1-й степени). Объективно: язык чистый, влажный. Живот обычной формы, мягкий, болезненный по ходу ободочной кишки. Напряжения мышц живота не определяется. Синдром Щёткина–Блумберга отрицательный. Печень пальпируется по краю реберной дуги, безболезненная. Край ровный, гладкий. Желчный пузырь не пальпируется. Симптом Ортнера отрицательный. Селезенка не пальпируется. Стул до 8 раз в день с примесью алой крови.

В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание повышение ВЭФ – 624 ед/л, АЛТ до 55 ед/л, гомоцистеина до 17 ед/л, РАІ-1 – 37 нг/мл. Кровь на НbSAg и антиНСV отрицательные.

По результатам УЗИ печени выявлено повышение эхогенности печени и обеднение сосудистого рисунка, что соответствует стеатозу S1. На видеокOLONоскопии – эрозивно-язвенные дефекты во всех отделах ободочной кишки, стертость сосудистого рисунка, контактная ранимость слизистой.

Рассчитываем тяжесть атаки: где $Y = -1,1014 + 6,7821 + 0,0731 - 0,0055 - 2,5584 + 0,3493 = 3,5$. Полученный показатель соответствует тяжелой степени атаки. Результат согласуется с классификацией по степени тяжести атаки ВЗК, предложенной Обществом по изучению ВЗК.

Таким образом, основной диагноз: «Язвенный колит, острое течение, тотальное поражение, тяжелая атака». Сопутствующий диагноз: «Неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит минимальной степени активности. Ожирение 1-й степени».

4.4. Прогнозирование развития фиброза у пациентов с ВЗК+НАЖБП

Проведенный статистический анализ установил наличие достоверной корреляции тяжести атаки ВЗК со следующими маркерами: РАІ-1 ($r = 0,935$; $p < 0,0001$), гомоцистеин ($r = 0,816$; $p < 0,0001$).

Построенное уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:

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

где Y (округленное до целого) – прогнозируемая вероятность фиброза (0 – нет, 1 – есть), X_1 – гомоцистеин (мкмоль/л), X_2 – РАІ-1 (нг/мл).

Площадь ROC-кривой для РАІ-1 составила AUC $0,920 \pm 0,004$ (ДИ от 0,832 до 1,000), для гомоцистеина площадь AUC $0,958 \pm 0,045$ (ДИ от 0,764 до 0,999) (рисунок 20).

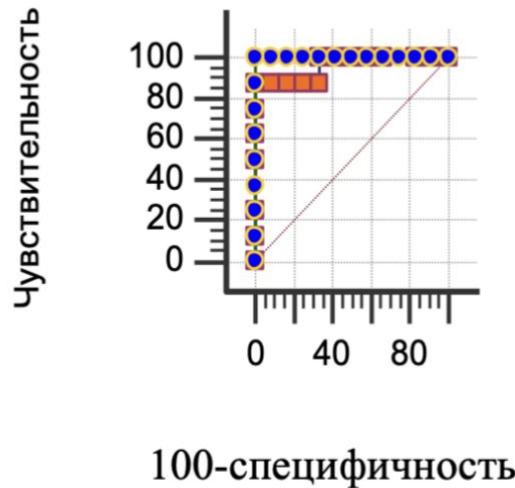


Рисунок 20 – ROC-кривая для показателей маркеров фиброза печени у пациентов с ВЗК+НАЖБП

Множественная регрессионная модель продемонстрировала высокую прогностическую способность: $R = 0,9351$; доля влияния суммы входящих в модель факторов составляет $R^2 \cdot 100 = 87,4\%$, статистически значима (критерий $F = 22995,6$; $p = 0,001$), обладает хорошими показателями адекватности (таблицы 31, 32).

Таблица 31 – Результаты оценки точности прогноза развития фиброза печени у пациентов с ВЗК+НАЖБП

Фактически Методика	Заболевание		Итог
	Присутствует	Отсутствует	
Определены как больные	7 100,0 ± 0,0 87,5 ± 12,5	0	7 100,0 35,0 ± 21,3
Определены как здоровые	1 7,7 ± 7,7 12,5 ± 12,5	12 92,3 ± 7,7 100,0 ± 0,0	13 100,0 65,0 ± 21,3
Итог	8 40,0 ± 21,9 100,0	12 60,0 ± 21,9 100,0	20 100,0 100,0

Таблица 32 – Диагностические характеристики математической модели расчета тяжести атаки ВЗК у пациентов с ВЗК+НАЖБП

Диагностическая характеристика	Значения (%)
Чувствительность	87,5
Специфичность (%)	100
Показатель воспроизводимости (%)	87,5
Показатель соответствия (%)	95,0

Согласно полученным результатам, чувствительность модели составила 87,5 %, специфичность – 100 %.

Клинический пример 3

К гастроэнтерологу амбулаторно обратилась пациентка А., 40 лет. На момент осмотра жалоб не предъявляет. Наблюдается у гастроэнтеролога с 2023 г. с диагнозом: «Язвенный колит, проктит». На постоянной основе принимает свечи «Салофальк» 1,0 г, ректально. На работе проходила медицинский осмотр, где в биохимическом анализе крови были выявлены отклонения.

Не курит, употребление алкоголя отрицает. Работает библиотекарем.

Вес – 70 кг, рост – 165 см. ИМТ = 25,7 (Избыточная масса тела).
 Объективно: Язык чистый, влажный. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный. Напряжения мышц живота не определяется. Синдром Щёткина–Блюмберга отрицательный. Печень пальпируется по краю реберной дуги, безболезненная. Край ровный, гладкий. Желчный пузырь не пальпируется. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный, без примесей, нормальной окраски.

В общем анализе крови уровень тромбоцитов 160×10^9 , общий анализ мочи без патологий. В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание повышение АЛТ до 45 ед/л.

Дополнительно определили: гомоцистеин – 16 мкмоль/л, РАІ-1 – 55 нг/мл, АСТ – 30ед/л. Кровь на HbSAg и антиHCV отрицательные.

По результатам УЗИ печени выявлено повышение эхогенности печени и обеднение сосудистого рисунка. На видеоколоноскопии в прямой кишке стертость сосудистого рисунка.

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

где Y (округленное до целого) – прогнозируемая вероятность фиброза (0 – нет, 1 – есть), X_1 – гомоцистеин (мкмоль/л), X_2 – РАІ-1 (нг/мл).

$$Y = -0,3252 + 0,0010 \cdot 16 + 0,0094 \cdot 55 = -0,3252 + 0,016 + 0,517 = 0,2078.$$

Полученный результат свидетельствует об отсутствии фиброза печени. Результат согласуется со шкалой ВААТ 1,01 – фиброза нет.

Необходимо подчеркнуть, что созданные нами предикторные модели базируются на сравнительно ограниченной выборке случаев наблюдения. Для повышения их диагностической ценности необходимо увеличение численности исследуемой популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой группу хронических системных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [40]. К ВЗК относят язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Пик заболевания приходится на молодое трудоспособное население 20–40 лет и значительно реже встречается у пожилых людей [3; 20; 38].

За прошедшие десятилетия Россия и другие страны мира столкнулись с устойчивым увеличением числа диагностированных случаев ВЗК [14]. Официальные статистические сведения указывают на распространенность ВЗК в Российской Федерации, что соответствует 20,4 на 100 тыс. населения для ЯК и 3,7 на 100 тыс. населения для БК [38]. Ежегодный прирост составляет от 5 до 20 новых случаев на каждые 100 тыс. жителей, что демонстрирует шестикратное увеличение показателей за последние сорок лет [24].

Более чем у четверти больных выявляются внекишечные проявления ВЗК, включающие в себя поражение суставов, глаз, кожи и слизистых, печени, среди них особого внимания заслуживает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [21; 89]. Изучению НАЖБП уделяется значительное внимание ввиду её ведущей роли в формировании цирротического процесса, возникновении гепатоцеллюлярной карциномы и трансплантации печени [60]. [21;89].

Современные публикации свидетельствуют о диапазоне распространенности НАЖБП среди пациентов с болезнью Крона от 1,5 до 39,5 %, тогда как среди страдающих ЯК эта цифра варьируется от 1,5 до 55 % [35].

Для формирования собственного мнения о распространенности сочетанного течения ВЗК и НАЖБП в Пермском крае был проведен ретроспективный анализ 262 историй болезни пациентов с ВЗК, которые

проходили стационарное лечение в ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почёта» «Пермская краевая клиническая больница», специализирующейся по ведению пациентов с ВЗК, в период с 2018 по 2022 г. Таким образом, выборка ассоциированного течения ВЗК и НАЖБП на примере региональной клиники была представлена 28,2 % случаев, при этом у лиц с ЖК данная ассоциация наблюдалась в 1,5 раза чаще, чем при БК.

В настоящее время причины подобного сочетания заболеваний остаются предметом обсуждения. Предполагается влияние общего комплекса патофизиологических механизмов: эндотелиальной дисфункции, системного воспаления, тромбофилического состояния, которые могут приводить к повышенному риску сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с ВЗК и НАЖБП. Схожие патогенетические черты ВЗК и НАЖБП создают основание рассматривать ассоциацию данных патологий как коморбидное состояние. Среди потенциальных связующих маркеров рассматриваются такие показатели, как гомоцистеин, ВЭФ, РАІ-1 [74; 120; 182]. В настоящее время существует недостаточно данных о коморбидности ВЗК и НАЖБП в свете тромбофилических состояний и рисков прогрессирования сочетано протекающих заболеваний.

На основании анализа литературы по изучаемой теме нами была сформулирована научная гипотеза, послужившая основной для формулировки цели и задач научного исследования.

Цель работы заключалась в изучении особенностей гемостаза и состояния печени у пациентов с ВЗК и НАЖБП при их изолированном и сочетанном течении, с определением дополнительных к традиционным факторам риска тяжести заболеваний.

Для достижения поставленной цели потребовалось решение следующих приоритетных задач: выделить особенности состояния системы гемостаза у пациентов с ВЗК, НАЖБП и при их ассоциированном течении; представить характеристику состояния печени у пациентов с изолированными формами ВЗК и НАЖБП и при их сочетании; выделить

дополнительные факторы риска прогрессирования НАЖБП в зависимости от ассоциации с ВЗК и состояния системы гемостаза; создать предикторные модели прогрессирования ВЗК в зависимости от фенотипа НАЖБП и варианта тромбофилий.

Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик пациентов с ВЗК и НАЖБП, а также в случае их сочетания, показал, что группы были сопоставимы по возрасту и полу. При этом обращало на себя внимание наличие более тяжелой степени атаки и большей распространенности поражения кишечника у лиц с сочетанным течением ВЗК и НАЖБП в отличие от изолированных вариантов ВЗК. У пациентов из группы НАЖБП избыточная масса тела и ожирение встречались в 2 раза чаще, чем у лиц в группе ВЗК и ВЗК+НАЖБП. В группе с ассоциированной патологией в 2 раза чаще наблюдались пациенты с НАСГ, а также на 10 % было больше лиц с вероятным фиброзом F3–F4.

Изучение отдельных звеньев системы гемостаза в группах сравнения показало значимые количественные особенности компонентов сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у пациентов с ВЗК по сравнению с контрольной группой, заключающиеся в более высоком уровне тромбоцитов, а также более высоком уровне ВЭФ, особенно при тяжелых атаках заболевания, и у пациентов с БК. Полученные нами данные согласуются с данными литературы и характеризуются тем, что резкое увеличение численности тромбоцитов и усиление активности эндотелиальных факторов обусловлено интенсивным воспалительным процессом слизистой оболочки кишечника: происходит выброс провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь через каскад реакций активируют систему гемостаза и повышают агрегационную способность тромбоцитов. Одновременно происходит активный синтез вазоактивных медиаторов, регулирующих тонус сосудов и проницаемость капилляров, что отражается в увеличении концентрации ВЭФ [25, 50].

При оценке функции сосудистого эндотелия было выявлено, что уровень ВЭФ был достоверно выше у пациентов с БК, что, вероятно, связано с трансмуральным поражением стенки кишечника и наличием внекишечных проявлений у данной когорты пациентов [25].

В контексте риска развития тромбофилических явлений у пациентов с ВЗК особого внимания заслуживает PAI-1 – ключевой фермент фибринолитической системы и гомоцистеин, являющийся протромботическим фактором [165]. При определении уровня PAI-1 и гомоцистеина у пациентов с БК и ЯК было выявлено, что уровень PAI-1 достоверно выше в группе ЯК, что, вероятно, связано с преобладанием у пациентов этой группы тяжелых форм заболевания, тем не менее по гомоцистеину достоверно значимых различий в зависимости от фенотипа ВЗК выявлено не было.

Как и в случае с ВЭФ, концентрация PAI-1 и гомоцистеина коррелировала с тяжестью атаки заболевания. Оба параметра участвуют в инициации и поддержании системного воспалительного процесса и могут служить важными маркерами активности заболевания. Известно, что острый воспалительный ответ сопровождается резким подъемом концентрации PAI-1, необходимым для стабилизации кровяного сгустка и защиты поврежденных участков сосудистой стенки [112, 116]. Повышение же уровня гомоцистеина может быть результатом длительной воспалительной нагрузки, способствующей снижению фолат-зависимых путей метилирования и последующей аккумуляции токсичного метаболитного промежуточного продукта. При проведении корреляционного анализа было выявлено, что повышение концентрации гомоцистеина ассоциировалось с уровнем α -1 глобулина ($r = 0,587$, $p = 0,05$), а уровень PAI-1 коррелировал с концентрацией СРБ ($r = 0,489$, $p = 0,024$).

При оценке уровней острофазовых белков у пациентов с ВЗК было отмечено, что тяжесть атаки коррелировала с более высокими показателями фибриногена и СОЭ. По данным литературы, у 80 % пациентов с ВЗК

отмечается повышение уровня СОЭ и СРБ, у части больных – фибриногена, коррелирующее с тяжестью атаки и локализацией поражения [19; 20]. Это объясняет широкое применение данных лабораторных показателей в большинстве существующих шкал для оценки тяжести воспалительных атак при ВЗК, так как они выступают наиболее информативными и надежными маркерами активности воспалительного процесса.

При анализе уровня маркеров коагуляционного звена гемостаза различий по уровню показателей у пациентов с ВЗК выявлено не было.

Известно, что патогенетические механизмы НАЖБП характеризуются также комплексными изменениями в системе гемостаза, включающими нарушения как тромбоцитарного, так и сосудистого компонентов.

По данным нашего исследования, увеличение уровня тромбоцитов у лиц с НАСГ носило лишь характер тенденции, однако достоверных различий между уровнем тромбоцитов и фенотипами, степенью стеатоза, наличием фиброза НАЖБП выявлено не было.

Величина ВЭФ является отражением функционального состояния эндотелиальных клеток сосудов, даже в большей степени интенсивностью их повреждения. Нами были найдены единичные работы, где было показано, что дисфункция эндотелия является облигатным маркером НАЖБП как на стадии стеатоза печени, так и при развитии выраженного фиброза [3]. В нашем исследовании выявлено, что у пациентов в группе НАЖБП были зарегистрированы более высокие уровни ВЭФ по сравнению с контрольной группой (здоровые лица). При НАСГ уровень ВЭФ был в 2 раза выше, чем при стеатозе печени, а у пациентов с фиброзом печени величина ВЭФ была выше в 1,5 раза, чем у пациентов без фиброза. При этом корреляционный анализ показал положительную умеренную взаимосвязь между уровнем ВЭФ и фенотипом НАЖБП и наличием фиброза печени.

Особенность системы фибринолиза при НАЖБП выразилась в значимом повышении уровней PAI-1 и гомоцистеина у пациентов с НАСГ по сравнению с пациентами, у которых диагностирован изолированный стеатоз:

для PAI-1 разница составила приблизительно 1,8 раза ($p = 0,04$), для гомоцистеина — около 1,7 раза ($p = 0,04$). Такая картина может отражать усиление воспалительно-метаболических и протромботических процессов при переходе от стеатоза к НАСГ и согласуется с ролью PAI-1 и гомоцистеина в механизмах эндотелиальной дисфункции и нарушенного фибринолиза.

Таким образом, данные нашего исследования не противоречат данным литературы, а возникновение подобных различий может быть объяснено тем, что НАСГ характеризуется внутридольковым воспалением, высоким уровнем провоспалительных цитокинов, которые непосредственно стимулируют синтез PAI-1, угнетающего лизис образовавшихся тромбов и способствующего прогрессированию тромбофилии. Помимо этого, в условиях активной воспалительной реакции развивается дефицит витаминов группы В и фолиевой кислоты, необходимых для нормальной утилизации гомоцистеина, что ведет к накоплению последнего в крови и дополнительному повышению тромбофилических рисков [162].

Группа пациентов с НАЖБП демонстрировала повышенные показатели системного воспаления, превышающие референсные нормы. Было установлено, что у пациентов с НАЖБП средние значения СРБ и α -1 глобулина достоверно превышали референсные интервалы. Концентрация СРБ оказалась вдвое выше у пациентов с НАСГ, чем у лиц со стеатозом без выявления статистически значимых различий между отдельными фенотипами НАЖБП. Эти результаты также соответствуют литературным источникам, демонстрирующим устойчивую ассоциацию между некоторыми белками острой фазы и цитокинами с неалкогольным стеатогепатитом [21–24].

Различий по уровню показателей коагулограммы в зависимости от фенотипа НАЖБП зафиксировано не было.

Наибольший интерес в нашей работе вызывала группа с ассоциированным течением ВЗК и НАЖБП. Так, изучая состояние гемостаза

в данной когорте, при сравнительном анализе было показано, что в описанной клинической ситуации наблюдаются повышенные показатели системы фибринолиза и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, превышающие референсные нормы. Было зафиксировано закономерное увеличение уровня этих маркеров параллельно нарастанию тяжести атаки ВЗК.

Оценка состояния печени среди пациентов с комбинированным течением ВЗК и НАЖБП выявила у них значительно большую частоту и степень стеатогепатита и вероятность наличия фиброза печени – практически вдвое превышавшую аналогичные показатели в группе изолированной НАЖБП. Данный факт позволяет предположить наличие синергического взаимодействия патологических механизмов, определяющих развитие обоих состояний.

Как ВЗК, так и НАЖБП относятся к числу полиэтиологических заболеваний, патогенез которых включает в себя не только аутоиммунные механизмы, но и наследственную предрасположенность, связанную с изменениями экспрессии цитокинов и наличием определенных полиморфизмов генов [175].

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)).

При оценке вариантов гена *PAI-1* в позиции rs1799768 у пациентов с ВЗК значимо чаще встречался генотип *5G/4G* – в 55 % и доминантный аллель *5G* – в 80 %, чем в группе контроля – 20 и 45 % соответственно. Аналогично у пациентов в группе ВЗК+НАЖБП преобладал генотип *5G/4G* у 40 % пациентов. В группе НАЖБП чаще встречался генотип *4G/4G*.

При исследовании генотипа *5G/4G* гена *PAI-1* у пациентов с ВЗК и ВЗК+НАЖБП было выявлено, что данный генотип ассоциирован с повышенным уровнем PAI-1 в крови. Таким образом, сочетание генотипа *5G/4G* гена *PAI-1* и повышение концентрации в плазме белка PAI-1 является

диагностически значимым маркером тромбофилии у данной когорты пациентов.

Наши данные согласуются с современными исследованиями, демонстрирующими наличие связи некоторых генетических факторов, таких как полиморфизм PAI-1 4G/5G и полиморфизм C121143A гена *VEGF*, с развитием ВЗК [76, 119, 175].

У пациентов с ВЗК и сочетанием ВЗК и НАЖБП чаще встречается аллель GG гена *IL-6*, которая сопровождается высоким уровнем провоспалительных цитокинов, а именно α -2-глобулина и СРБ, что может определять выраженность системного воспаления у данной когорты больных. Результаты исследований влияния генетических мутаций на экспрессию тканей и уровни цитокинов в сыворотке у пациентов с ВЗК по-прежнему противоречивы, хотя последние исследования указывают на возможную роль полиморфизмов генов в развитии и прогрессировании заболевания [32, 142].

Например, в одном из исследований сообщалось, что полиморфизм *IL-6* rs1800795 был значительно связан с риском ВЗК в общей популяции (рецессивное сравнение: $OR = 1,23$, $p = 0,03$; сравнение аллелей: $OR = 0,89$, $p = 0,02$) и у европеоидов (рецессивное сравнение: $OR = 1,23$, $p = 0,04$; сравнение аллелей: $OR = 0,82$, $p = 0,03$). Дальнейший анализ по подтипам заболевания (ЯК или БК) не выявил [142].

В другом исследовании, проведенном в Хорватии в 2020 г., изучалось влияние *IL-6*, СРБ и полиморфизма *IL-6* rs1800795 на развитие БК, ЯК и ВЗК в целом. Анализ промоторной области полиморфизма гена *IL-6* rs1800795 не выявил статистически значимой разницы в частоте аллелей ни между пациентами с ВЗК и здоровыми контрольными лицами, ни между двумя фенотипами ВЗК и здоровыми контрольными лицами [216].

При анализе полиморфизма *VEGFA* (rs2146323) нами был выявлен гомозиготный аллельный вариант AA, который коррелировал с повышенной концентрацией *VEGF* и ассоциировался с маркерами эндотелиальной дисфункции.

Отдельным фрагментом нашего исследования была разработка математических моделей, позволяющих определять тяжесть атаки ВЗК и риски фиброза печени. Для каждой группы пациентов были выделены параметры, которые максимально зависели от тяжести атаки и структурно-функционального состояния печени. В качестве предикторов тяжелой атаки ВЗК оказались: гомоцистеин, ВЭФ, РАІ-1, фибриноген и СОЭ. Чувствительность модели составила 93,3 %, специфичность – 100 %.

В группе ВЗК+НАЖБП наибольшей предикторной значимостью в отношении тяжести атаки обладали пять показателей: РАІ-1, АЛТ, ВЭФ, гомоцистеин, наличие абдоминальной боли. Согласно полученным результатам, модель характеризовалась высокой чувствительностью (92,9 %) и специфичностью (83,3 %).

В группе НАЖБП наибольшей предикторной значимостью в отношении риска развития фиброза печени обладали лишь три показателя: РАІ-1, ЛПОНП, АЛТ. Чувствительность модели составила 60 %, специфичность – 100 %.

В отношении прогнозирования фиброза печени в группе ВЗК+НАЖБП наибольшей предикторной значимостью обладали два показателя: гомоцистеин и РАІ-1. Модель характеризовалась высокой чувствительностью (87,5 %) и специфичностью (100 %) и демонстрировала, что формирование развития фиброза печени и степень тяжести ВЗК у пациентов с сочетанием ВЗК и НАЖБП определяется совокупностью факторов: наличием эндотелиальной дисфункции, показателями липидного обмена, снижением фибринолитической активности крови, гипергомоцистеинемией.

Анализ гемостазологических параметров у пациентов с сочетанной патологией ВЗК и НАЖБП показал характерные изменения, которые связаны с клинической тяжестью атаки и маркерами прогрессирования печеночного фиброза. Эти данные позволяют рассматривать показатели системы гемостаза в качестве потенциальных биомаркеров для ранней стратификации риска и индивидуализации базисной терапии. Внедрение

таких маркеров в клинический алгоритм может повысить точность прогноза и улучшить выбор лечебной тактики на ранних этапах заболевания.

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 исследования. Основная цель – выявить пациентов с кардиоваскулярными тромбогенными событиями за период 2022–2025 гг.

В итоге были найдены 3 пациента со следующими характеристиками:

1. Пациент мужчина, 65 лет. Основной диагноз: «Болезнь Крона, воспалительная форма, хроническое рецидивирующее течение, в момент наблюдения – атака тяжелой степени». Сопутствующий диагноз: «НАЖБП, стеатогепатит умеренной степени активности». При оценке тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза были выявлены следующие изменения: уровень тромбоцитов составил $537 \times 10^9/\text{л}$, гомоцистеина – 16,2 мкмоль/л. Также было зафиксировано увеличение PAI-1 до 120 нг/мл – маркера фибринолитического звена гемостаза, ВЭФ до 711 пг/мл – маркера эндотелиальной дисфункции и признаки системного воспаления: уровень лейкоцитов составлял $11,3 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 30 мм/час, СРБ – 19 г/л, фибриногена – 4,2 г/л. При исследовании генетического профиля у пациента были выявлены 5G/4G генотип гена *PAI-1*, являющийся диагностически значимым маркером тромбофилии, и аллель GG гена *IL-6*, которая сопровождается высоким уровнем провоспалительных цитокинов, что может определять выраженность системного воспаления у данной когорты больных.

Через 12 месяцев от первичного осмотра у пациента был зарегистрирован случай острого левого илеофemorального тромбоза.

2. Пациент мужчина, 37 лет. Основной диагноз: «Язвенный колит с тотальным поражением толстой кишки, хроническим рецидивирующим

течением, в настоящее время – атака тяжелой степени. НАЖБП, стеатогепатит умеренной степени активности».

На момент курации показатели крови основных изучаемых звеньев гемостаза были следующими: тромбоциты – $491 \times 10^9/\text{л}$, гомоцистеин – 15,1 мкмоль/л, PAI-1 – 152 нг/мл, ВЭФ – 673 пг/мл. По показателям коагулограммы изменений не наблюдалось. Уровень лейкоцитов составлял $9,9 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 32 мм/час, СРБ – 22 г/л, фибриногена – 3,1 г/л. При исследовании генетического профиля у пациента также выявлен 5G/4G генотип гена *PAI-1* и аллель GC гена *IL-6*. В 2023–2024 гг. у пациента была зарегистрирована серия острых нарушений мозгового кровообращения с последующим формированием правостороннего гемипареза и рецидивирующими тромбозами венозных синусов головного мозга.

3. Пациентка, 61 год, с установленным диагнозом «Болезнь Крона, илеоколит, воспалительная форма, хроническое рецидивирующее течение; в момент наблюдения – атака средней степени тяжести». При оценке тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза выявлены тромбоцитоз $451 \times 10^9/\text{л}$, гипергомоцистеинемия – 16,2 мкмоль/л. При исследовании системы фибринолиза было зафиксировано увеличение PAI-1 до 85 нг/мл, ВЭФ – до 576 пг/мл, являющегося маркером дисфункции эндотелия. По показателям коагулограммы изменений не наблюдалось. У пациента были выявлены признаки системного воспаления: уровень лейкоцитов составлял $9,98 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 29 мм/час, СРБ – 15 г/л, фибриногена – 3,9 г/л. При исследовании генетического профиля у пациента был выявлен 4G/4G генотип гена *PAI-1* и аллель GG гена *IL-6*.

Через три года наблюдения был верифицирован случай тромбоза верхней брыжеечной вены с реканализацией.

Вывод: 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, адекватностью базисной и симптоматической терапии. Не исключено, что особую роль для данных рисков играют генетические детерминанты, кодирующие ряд белков системного воспаления, дисфункции эндотелия и тромбофилии. Но эти обстоятельства требуют продолжения исследований в этом 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 к формированию 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 со 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 IIa и IIb типов в 24 % случаев.

5. Установлено, что в качестве дополнительных факторов тяжести атаки у пациентов ВЗК + НАЖБП могут являться величины: РАІ-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 РАІ-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 – РАІ-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 – РАІ-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 сердечнососудистых 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамовских О.С., Хусаинова Г.М., Долгушина А.И., [и др]. Анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов IL1B (C-3954T), IL1B (A-511G), IL6 (G-572C), IL10 (C-592A) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и периферическим артритом // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – № 3. –С. 17-26.
2. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А. [и др.]. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпигенетический взгляд на патогенез и новые возможности терапии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 7. – С. 171-176. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-esg-203-7-171-176>
3. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Каграманова А.В., [и др]. Клиническое значение антител при воспалительных заболеваниях кишечника // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – № 4 (66). – С. 10-11.
4. Ахмедов, В. А., Ливзан М.А. COMPLAINTNESS ПАЦИЕНТА С НАЖБП: ЧТО МЫ МОЖЕМ СДЕЛАТЬ ДЛЯ ЕЕ УЛУЧШЕНИЯ? // Consilium Medicum. – 2025. – № 5 (27). – С. 286-295. DOI: 10.26442/20751753.2025.5.203264
5. Бакулин И.Г., Журавлева М.С., Хапат М.Н. [и др.]. Гиперурикемия как терапевтическая мишень при метаболически ассоциированной жировой болезни печени // Профилактическая Медицина. – 2025. – № 10 (28). – С. 93-98. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-56-63>
6. Бакулин И.Г., Расмагина И.А., Машевский Г.А. [и др.]. Дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний кишечника с использованием искусственного интеллекта: анализ мультимодальных медицинских данных // Биомедицинская Радиоэлектроника. – 2025. – № 5 (28). –С. 69-73. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-56-63>
7. Бакулин И.Г., Расмагина И.А., Машевский Г.А., [и др.]. Факторы риска развития стероидозависимости у пациентов с язвенным колитом //

Доктор.Ру. – 2025. – № 8 (24). – С. 15-19. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-8-15-19

8. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. [и др.]. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: современная концепция и вклад в представление о заболевании // Терапия. – 2022. – №1. – С. 14-18. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177>

9. Бацков С.С. Болезни печени в практике врача-терапевта амбулаторно-поликлинического звена / С.С. Бацков. – СПб., 1999. – 120с.

10. Белоусова Е.А., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И. [и др.]. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального Регистра // Колопроктология. – 2023. – № 1 (22). – С. 65-82. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>

11. Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А. Системное воспаление и кардиоваскулярные риски у больных воспалительными заболеваниями кишечника: что необходимо учитывать? // Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. – 2021. – № 6 (190). – С. 112-120.

12. Бикбавова, Г.Р., Ливзан М.А., Лисютенко Н.С. [и др.]. Кардиоваскулярные риски у больных язвенным колитом: роль оценки маркеров системного воспаления и метаболической активности микробиоты кишечника // Терапия. – 2025. – № 5 (87). – С. 17-25. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2025.5.17-25>

13. Бикбавова, Г.Р., Ливзан М.А., Морова Н.А. Кардиоваскулярный риск у больных язвенным колитом и артериальной гипертензией: что необходимо учитывать? // Профилактическая Медицина. – 2025. – № 6 (28). – С. 106-113. DOI: 10.17116/profmed202528061106

14. Бикбавова Г.Р., Драпкина О.М., Ливзан А.М. Факторы кардиоваскулярного риска у больных язвенным колитом // Терапевтический Архив. – 2023. -№ 8 (95). – С. 658-663.

15. Бикбавова Г. Р., Ливзан М.А., Лозинская М.Ю. Факторы патогенеза язвенного колита: Мейнстрим-2020 / Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – № 2 (20). – С.130-138. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-130-138>
16. Баранова Т.А., Князев О.В., Тишаева И.А. Современные принципы терапии тяжелой атаки язвенного колита: от простого к сложному // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. –2022. – № 9 (205). – С. 268-275. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-268-275>
17. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Ляпина М.В. Исследование полостной и пристеночной энтеральной микробиоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Терапевтический архив. – 2022. – № 2 (94). – С. 188-193.
18. Веселов А.В., Белоусова Е. А., Бакулин И. Г. [и др.] Оценка экономического бремени и текущего состояния организации лекарственного обеспечения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями (на примере язвенного колита и болезни Крона) в Российской Федерации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2020. – № 2 (28). – С. 1137-1145.
19. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: аспекты ведения коморбидного пациента // Терапевтический архив. – 2023. – № 10 (95). – С. 888-895.
20. Дичева, Д.Т., Андреев Д.Н., Парцваниа-Виноградова Е.В. Стеатогепатиты: этиологические варианты, принципы диагностики и лечения // Медицинский Совет. – 2022. – № 6. – С. 74-82.
21. Долгушина А.И., Случанко А.С., Тюльганова В.Л. [и др.]. Особенности диагностики и лечения стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на клиническом примере // Эффективная фармакотерапия. – 2025. – № 22 (21). – С. 86-93. DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-22-86-92

22. Драпкина О.М., Мартынов А.И., Арутюнов Г.П. Резолюция Форума экспертов «Новые терапевтические горизонты НАЖБП» // Терапевтический Архив. – 2024. – № 2 (96). – С. 186-193.
23. Злобин М.В., Алексеева А.А., Колодей Е.Н. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и лечения язвенного колита в Нижегородской области // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 6. – С. 22–31. DOI: 10.31146/1682-8658-esg-214-6-22-31
24. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). // Колопроктология. – 2020. – № 2 (19). – С. 8–38. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>
25. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., [и др.]. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – № 4 (32). – С. 104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>
26. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А. [и др.]. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита // Колопроктология. – 2020. – № 4 (18). – С. 8–38. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>
27. Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Корочанская Н.В., [и др.]. Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени в различных регионах Российской Федерации, диагностические и лечебные подходы в клинической практике // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – № 2 (33). – С. 7-18. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18>

28. Ищенко А.Ю., Галушко М.Ю., Бакулин И.Г. Взаимосвязь кардиометаболических факторов и вариантов течения метаболически ассоциированной жировой болезни печени // Медицинский Совет. – 2024. – № 15 (18). – С. 146-157. <https://doi.org/10.21518/ms2024-447>
29. Кагарманова А.В., Князев О.В., Парфенов А.И. Болезнь Крона: до и после 1932 года // Терапевтический архив. – 2023. – № 2 (95). – С. 193-197.
30. Князев О.В., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И. Реальная практика лекарственной терапии среднетяжелых и тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника в России, Республике Беларусь и Республике Казахстан. Промежуточные результаты исследования INTENT // Альманах клинической медицины. – 2021. – № 7 (49). – С. 443–454. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-061
31. Кролевец (Миллер) Т.С., Ливзан М.А., Сыровенко (Плиндер) М.И. Фиброз печени у больного неалкогольной жировой болезнью печени: от диагностики к прогнозу // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. – 2024. – № 4(79). – С. 293-300. DOI: 10.15690/vramn15829
32. Кролевец (Миллер) Т.С., Ливзан М.А., Щербакова Л.В. Модель Расчета Вероятности Формирования Фиброза Печени При Метаболически-Ассоциированной Болезни Печени // Кардиоваскулярная Терапия И Профилактика. – 2025. – № 5(24). – С. 33-37.
33. Кролевец (Миллер) Т.С. Предиктивная модель прогноза формирования фиброза печени у пациентов с метаболически-ассоциированной жировой болезнью печени // Рмж. Медицинское Обозрение. – 2024. – № 5 (8). – С. 243-252. DOI:10.32364/2587-6821-2024-8-5-1.
34. Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: Дайджест 2021 // Доказательная гастроэнтерология. – 2021. – № 2 (10). – С.27-35. DOI: 10.17116/dokgastro20211002127
35. Кузнецова А.С., Долгушина А.И., Смагина Н.В., [и др.]. Современные ультразвуковые методы диагностики стеатоза печени // Сибирский научный медицинский журнал. – 2023. – № 4 (43). – С. 15-22.

<https://doi.org/10.18699/SSMJ20230402>

36. Кузнецова А.С., Генкель В.В., Долгушина А.И., [и др.]. Неалкогольная жировая болезнь печени и атеросклероз: общность механизмов развития и прогрессирования. // Терапия. – 2021. – № 7 (49). – С. 118-125.

<https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.7.118-125>

37. Кузнецова А. С. Динамика изменений маркера фиброза печени FIB-4 как предиктор развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска // Экспериментальная И Клиническая Гастроэнтерология. – 2022. – № 10 (206). – С. 43-49. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-43-49>

38. Кузнецова А. С. Неалкогольная жировая болезнь печени и атеросклероз: общность механизмов развития и прогрессирования // Терапия. – 2021. – № 7 (49). – С. 118-125. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.7.118-125>

39. Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Метаболические и генетические детерминанты нарушения липидного обмена при неалкогольной жировой болезни печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2020. – № 2 (30). – С. 15–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-15-25>

40. Кузнецова А.С., Долгушина А.И., Селянина А.А., [и др.]. Шкала FINDRISC как инструмент оценки риска фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Ожирение и метаболизм. – 2022. – № 3 (19). – С. 252-260. <https://doi.org/10.14341/omet12832>

41. Лазебник Л.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // Экспериментальная И Клиническая Гастроэнтерология. – 2021. – № 1 (185). – С. 4-52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>

42. Лищинская А.А., Князев О.В., Каграманова А.В. и др. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у стационарных ациентов с язвенным колитом // Терапевтический архив. – 2025. – № 2 (97). – С. 128–136. <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.02.203120>

43. Лищинская А.А., Князев О.В., Кагарманова А.В. и др. Частота и факторы риска тромбоемболических осложнений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // Терапевтический архив. – 2022. – № 2 (94). – С. 172–179.
44. Маев И.В. Резолюция совета экспертов «Билиарный континуум: актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей» // Эффективная Фармакотерапия. – 2022. – №1 (18). – С. 86-89.
45. Масленников Р.В., Евсютина Ю.В. Неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты и кишечная микробиота // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2018. – № 4 (28). – С. 84–90. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-84-90>
46. Медведев Ю.В., Бакулин И.Г. Клинико-лабораторные методы для оценки стадии фиброза при хронических заболеваниях печени // Терапия. – 2023. – № 7 (9). – С. 32-45. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.7.32-44>
47. Миронова О.Ю., Исайкина М.А., Хасиева С.А. Атеросклероз и сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // Терапевтический архив. – 2021. – № 12 (93). – С. 1533–1538. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201225>
48. Мкртчян Л.С., Косенко В.А., Никитина К.Е. Поражение гепатобилиарной системы и поджелудочной железы при воспалительных заболеваниях кишечника // Медицинский вестник Юга России. – 2012. – № 1 (4). – С. 20–25.
49. Нелидова (Шкиринец), А. В. Сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени: связь и патогенетические аспекты фармакотерапии // Рациональная Фармакотерапия В Кардиологии. – 2021. – № 6 (17). – С. 880-888.
50. Никитин А.В., Васильева Л.В., Матюхин А.А. Неинвазивные маркеры активности воспалительных заболеваний кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2016. – № 6 (26). – С. 106–111. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-106-111

51. Никитин А.В., Волынец Г.В., Скворцова Т.А. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника // Доказательная гастроэнтерология. – 2023. – № 1 (12). – С. 93–98. DOI: 10.17116/dokgastro20231201193
52. Пахомова И. Г., Кнорринг Г.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистая патология: особенности ведения пациента на клиническом примере // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 9 (205). – С. 290–297. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-290-297>
53. Павлов Ч.С., Теплюк Д.А., Лазебник Л.Б., [и др.]. Взгляд клинициста на преимущества и противоречия новой номенклатуры стеатозной болезни печени // Терапевтический архив – 2024. – № 4 (96). – С. 429-435. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202747
54. Решетова М.С., Золникова О.Ю., Ивашкин В.Т. Роль кишечной микробиоты и ее метаболитов в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2022. – № 5 (32). – С. 75–88. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-75-88>
55. Салль Т.С. Молекулярные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени // Профилактическая Медицина. – 2021. – № 4 (24). – С. 120-131. DOI: 10.17116/profmed202124041120
56. Ставцев Д.С., Астрелина Т.А., Князев О.В [и др.]. Значение иммуногенетических факторов в развитии болезни Крона // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – № 25 (3). – С.70-77.
57. Стамболцян В.Ш. [и др.]. Воспалительные заболевания кишечника: эпидемиология и факторы риска (обзор литературы) // Колопроктология. – 2024. – № 4 (23). – С. 148–158. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-148-158>
58. Сыровенко (Плиндер) М.И., Кролевец (Миллер) Т.С., Ливзан М.А. Механизмы формирования высокого сердечно-сосудистого риска у

пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // *Consilium Medicum*. – 2024. – № 5 (26). – С. 317-322. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202767

59. Сыровенко (Плиндер) М.И., Ливзан М.А., Кролевец (Миллер) Т.С. Структура сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // *Эффективная Фармакотерапия*. – 2024. – № 18 (20). – С. 16-23. DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-18-16-23

60. Теплюк Д.А., Семенистая М.Ч., Сороколетов С.М. [и др.]. Факторы риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2021. – № 8 (1). – С. 167–174. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-167-174>

61. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., [и др.]. Ранние предикторы развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника: результаты ретроспективного когортного исследования // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2024. – № 11 (231). – С. 30-42. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-231-11-30-42

62. Успенский Ю.П., Петров С.В., Фоминых Ю.А., [и др.]. Клинические особенности язвенного колита и болезни Крона в Санкт-Петербурге: опыт работы городского центра воспалительных заболеваний кишечника // *Фарматека*. – 2024. – № 1 (31). – С 32-40.

63. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., [и др.]. Трудности своевременной диагностики воспалительных заболеваний кишечника // *University Therapeutic Journal*. – 2024. – № 2 (6). – 102-106.

64. Успенский Ю.П., Сарана А.М., Иванов С.В., [и др.]. Эпидемиология язвенного колита и болезни Крона: аналитические данные первого регионального регистра воспалительных заболеваний кишечника Санкт-Петербурга на базе государственной информационной системы здравоохранения // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2025. - №2 (234). -С15-24. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-234-2-15-24>

65. Успенский Ю.П., Наджафова К.Н., Фоминых Ю.А., [и др.]. Экстраинтестинальные поражения при воспалительных заболеваниях

кишечника: фокус на гепатобилиарную систему // Фарматека. – 2021. – № 2 (28). – С. 36-42.

66. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2018. – № 3 (28). – С. 54–62. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62

67. Хлынова О.В., Степина Е.А. Нарушение кишечной проницаемости и ее роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у лиц с воспалительными заболеваниями кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 11. – С. 36–45. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-36-45>

68. Шельгин Ю.А. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые // Колопроктология. – 2023. – № 3 (22). – С. 10-49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49>

69. Шельгин Ю. А. Язвенный колит (K51), взрослые // Колопроктология. – 2023. – № 1 (22). – С. 10-44. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>

70. Шотик А.В., Успенский Ю.П., Иванов С.В., [и др.]. Ожирение и течение воспалительных заболеваний кишечника: результаты ретроспективного исследования // University Therapeutic Journal. – 2022. – № 2 (4). – С. 132-134.

71. Agirbasli M. Pivotal role of plasminogen-activator inhibitor 1 in vascular disease // International Journal of Clinical Practice. – 2005. – № 1 (59). – P. 102–106.

72. Agca R., Smulders Y., Nurmohamed M. Cardiovascular disease risk in immune-mediated inflammatory diseases: Recommendations for clinical practice // Heart. – 2022. – № 1 (108). – P. 73–79. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-316378

73. Agrawal M., Jess T. Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world // United European

Gastroenterology Journal. – 2022. – № 10 (10). – P. 1113–1120.
DOI: 10.1002/ueg2.12317

74. Agrawal T., Acquah I., Dey A.K. [и др.]. Prevalence of cardiovascular risk factors in a nationally representative adult population with inflammatory bowel disease without atherosclerotic cardiovascular disease // American Journal of Preventive Cardiology. – 2021. – № 16 (6). – P.30-45.

75. Alam M. T. Amos G.C., Murphy A.R. [и др.]. Microbial imbalance in inflammatory bowel disease patients at different taxonomic levels // Gut pathogens. – 2020. – № 1 (12). – P. 156-172. DOI: 10.1186/s13099-019-0341-6

76. Altalhi R., Pechlivani N., Ajjan R. A. Pai-1 in diabetes: Pathophysiology and role as a therapeutic target // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – № 6 (22). – P. 1–15. DOI: 10.3390/ijms22063170

77. Arvanitakis K. D., Arvanitaki A.D., Karkos C.D. [и др.]. The risk of venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis // Annals of Gastroenterology. – 2021. – № 5 (34). – P. 680–690. DOI: 10.20524/aog.2021.0631

78. Berg H.M., Srivastava A. Hemostasis // The New England Journal of Medicine. – 2023. – № 9 (389). – P. 853-856.

79. Bessissow T., Le N.H., Rollet K. [и др.]. Incidence and Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Serum Biomarkers in Patients with Inflammatory Bowel Disease // Inflammatory bowel diseases. – 2016. – № 8 (22). – P. 1937–1944. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000832

80. Byrne C. D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease // Journal of Hepatology. – 2015. – № 1 (62). – P. 47–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012

81. Bai M., Guo H., Zheng X. Y. Inflammatory bowel disease and Clostridium difficile infection: clinical presentation, diagnosis, and management // Therapeutic Advances in Gastroenterology. – 2023. – № 1 (16). – P. 340-356. DOI: 10.1177/17562848231207280

82. Barchetta I., Cimini F. A., Cavallo M. G. Vitamin D and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD): An Update // *Nutrients* – 2020. – № 11 (12). – P. 3302-3313. DOI: 10.3390/nu12113302
83. Berardo C., Pasqua L.G., Cagna M. [и др.]. Nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Current issues and future perspectives in preclinical and clinical research // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – № 24 (21). – P. 1–30. DOI: 10.3390/ijms21249646
84. Bhardwaj A., Singh A., Midha V. [и др.]. Cardiovascular implications of inflammatory bowel disease: An updated review // *World Journal of Cardiology*. – 2023. – № 11 (15). – P. 553–570. DOI: 10.4330/wjc.v15.i11.553
85. Biagioli M., Fiorucci S., Zampella A. [и др.]. Bile acids activated receptors in inflammatory bowel disease // *Cells*. – 2021. – № 6 (10). – P. 145-161. DOI: 10.3390/cells10061281
86. Britzen-Laurent N., Weidinger C., Stürzl M. Contribution of Blood Vessel Activation, Remodeling and Barrier Function to Inflammatory Bowel Diseases // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – № 6 (24). – P.167-185.
87. Bruscoli S., Febo M., Riccardi C. [и др.]. Glucocorticoid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Clinical Practice // *Frontiers in Immunology*. – 2021. № 5 (12). – P. 267-189. DOI: 10.3389/fimmu.2021.691480
88. Cai J., Sun L., Gonzalez F. J. Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis // *Cell Host and Microbe*. – 2022. – № 3 (30). – P. 289–300. DOI: 10.1016/j.chom.2022.02.004
89. Can G., Ekmen N., Can H., [и др.]. Is there any link between atrial arrhythmias and inflammatory bowel disease? // *Saudi Journal of Gastroenterology*. – 2021. – № 5 (27). – P. 289–295. DOI: 10.4103/sjg.sjg_622_20
90. Chan S. S.M., Chen Y., Casey K. [и др.]. Obesity is Associated With Increased Risk of Crohn’s disease, but not Ulcerative Colitis: A Pooled Analysis of Five Prospective Cohort Studies // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2022. – № 5 (20). – P. 1048–1058.

91. Chen B., Collen L.V., Mowat C. [и др.]. Inflammatory Bowel Disease and Cardiovascular Diseases // *American Journal of Medicine*. – 2022. – № 12 (135). – P. 1453–1460. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.08.012
92. Chu Y., Li J., Li G. [и др.]. Casual effect of ulcerative colitis on chronic heart failure: results from a bidirectional Mendelian randomization study // *BMC Gastroenterology*. – 2025. – № 1 (25). – P. 156-172. DOI: 10.1186/s12876-025-03671-y
93. Colling M. E., Tourdot B. E., Kanthi Y. Inflammation, Infection and Venous Thromboembolism // *Circulation Research*. – 2021. – № 12 (128). – P. 2017–2036. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318225
94. Cosín-Roger J. Inflammatory Bowel Disease: Immune Function, Tissue Fibrosis and Current Therapies // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – № 12 (25). – P. 6416-6420. DOI: 10.3390/ijms25126416
95. Chan S. S.M., Chen Y., Casey K. [и др.]. Obesity is Associated With Increased Risk of Crohn’s disease, but not Ulcerative Colitis: A Pooled Analysis of Five Prospective Cohort Studies // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2022. – № 5 (20). – P. 1048–1058. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.06.049
96. Chen F., Esmaili S., Rogers G.B. [и др.]. Lean NAFLD: A Distinct Entity Shaped by Differential Metabolic Adaptation // *Hepatology*. – 2020. – № 4 (71). – P. 1213–1227. DOI: 10.1002/hep.30908
97. Choy M. C., Visvanathan K., Cruz P. De An Overview of the Innate and Adaptive Immune System in Inflammatory Bowel Disease // *Inflammatory bowel diseases*. – 2017. – № 1 (23). – P. 2–13. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000955
98. Damavandi N., Zeinali S. Association of xenobiotic-metabolizing enzymes (GSTM1 and GSTT 1), and pro-inflammatory cytokines (TNF- α and IL-6) genetic polymorphisms with non-alcoholic fatty liver disease // *Molecular Biology Reports*. – 2021. – № 2 (48). – P. 1225-1231. DOI: 10.1007/s11033-021-06142-1
99. Dawson S., Hamsten A., Wiman B., [и др.]. Genetic Variation at the Plasminogen Activator Inhibitor-1 Locus Is Associated With Altered Levels of

- Plasma Plasminogen Activator Inhibitor-1 Activity // *Arterioscler Thromb.* – 1991. – № 11 (1). – P. 183-190. DOI: 10.1161/01.atv.11.1.183
100. Dorairaj, V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Pathogenesis and Noninvasive Diagnosis // *Biomedicines.* – 2021. – № 1 (10). – P. 150-155. DOI: 10.3390/biomedicines10010015
101. Dunleavy K.A., Raffals L.E., Camilleri M. Intestinal Barrier Dysfunction in Inflammatory Bowel Disease: Underpinning Pathogenesis and Therapeutics // *Digestive diseases and sciences.* – 2023. – № 12 (68). – P. 4306-4320. DOI: 10.1007/s10620-023-08122-w
102. Espino A., Villagran A., Vollrath V. [и др.]. PAI-1 in obese Hispanic patients with NAFLD // *Annals of Hepatology.* – 2011. – № 4 (10). – P. 493-501.
103. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K. [и др.]. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement // *Journal of Hepatology.* – 2020. -№ 1 (73). – P. 202–209.
104. Ferrante M., Pierik M., Henckaerts L. [и др.]. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Inflammatory Bowel Disease // *Inflamm Bowel Dis.* -2006. – № 12 (9). – P. 870-878.
105. Flores A., Burstein E., Cipher D.J. [и др.]. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: A Marker of Less Severe Disease // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2015. – № 8 (60). – P. 2436–2445. DOI: 10.1007/s10620-015-3629-5
106. Fouad Y., Waked I., Bollipo S. [и др.]. What’s in a name? Renaming ‘NAFLD’ to ‘MAFLD’ // *Liver International.* – 2020. – № 6 (40). – P. 1254–1261. DOI: 10.1111/liv.14478
107. Faggiani I., Fanizza J., D'Amico F., [и др.]. Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: From Pathophysiology to Treatment // *Biomedicines.* – 2024. – № 8 (12). – P. 1839-1856. DOI: 10.3390/biomedicines12081839
108. Gabbiadini R., Dal Buono A, Mastrococco E., [и др.]. Atherosclerotic cardiovascular diseases in inflammatory bowel diseases: to the heart of the issue // *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* – 2023. – № 16 (10). – P.451-472.

109. Giannotta M., Tapete G., Emmi G., [и др.]. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link? // *Thrombosis Journal*. – 2015. – № 1 (13). – P.145-161.
110. Gibiino G., Sartini A., Gitto S. [и др.]. The Other Side of Malnutrition in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // *Nutrients*. – 2021. – № 8 (13). – P. 156-172. DOI: 10.3390/nu13082772
111. Guo X. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – № 24 (23). – P. 15489-15495. DOI: 10.3390/ijms232415489
112. Han S.K., Baik S.K., Kim M.Y. Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes // *Clinical and Molecular Hepatology*. – 2023. – № 1 (29) – P.15-16.
113. Haneishi Y., Furuya Y., Hasegawa M. [и др.]. Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – № 4 (24). – P. 123-145. DOI: 10.3390/ijms24043817
114. He R., Cui M., Chen Y. [и др.]. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease: basic characteristics, therapy, and potential pathophysiological associations // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – № 14 (26). – P. 1-30. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1234535
115. Hermann A., Sitdikova G. Homocysteine: Biochemistry, molecular biology and role in disease // *Biomolecules*. – 2021. – № 5 (11). – P. 112-134. DOI: 10.3390/biom11050737
116. Herrmann W., Herrmann M. The Controversial Role of HCY and Vitamin B Deficiency in Cardiovascular Diseases // *Nutrients*. – 2022. – № 7 (14). – P. 1-27. DOI: 10.18632/oncotarget.22755
117. Hu J., Xu Y., He Z. [и др.]. Increased risk of cerebrovascular accident related to non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis // *Oncotarget*. – 2018. – № 29 (9). – P. 2752-2760. DOI: 10.18632/oncotarget.22755

118. Jakubowski H., Witucki Ł. Homocysteine Metabolites, Endothelial Dysfunction, and Cardiovascular Disease // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – № 2 (26). – P. 1-26. DOI: 10.3390/ijms26020746
119. Jarmakiewicz-Czaja S., Zielińska M., Sokal A., [и др.]. Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update // *Genes*. – 2022. – № 12 (13). – P. 123-141. DOI: 10.3390/genes13122388
120. Jucan A. E., Gavrilescu O., Dranga M., [и др.]. Ischemic Heart Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Risk Factors, Mechanisms and Prevention // *Life*. – 2022. – № 8 (12). – P. 1113-1130.
121. Kaplan P., Tatarkova Z., Sivonova M.K. [и др.]. Homocysteine and mitochondria in cardiovascular and cerebrovascular systems // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – № 20 (21). – P. 1–19. DOI: 10.3390/ijms21207698
122. Khrom M., Long M., Dube S. [и др.]. Comprehensive Association Analyses of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease // *Gastroenterology*. – 2024. – № 2 (167). – P. 315–332. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.02.026
123. Kuchinka J., Willems C., Telyshev D.V. [и др.]. Control of blood coagulation by hemocompatible material surfaces—A review // *Bioengineering*. – 2021. – № 12 (8). – P.215-231.
124. Kume K., Yamasaki M., Tashiro M. [и др.]. Activations of coagulation and fibrinolysis secondary to bowel inflammation in patients with ulcerative colitis // *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. – 2007. – № 17 (46). – P. 1323–1330. DOI: 10.2169/internalmedicine.46.0237
125. Kwaan H.C. The Role of Fibrinolytic System in Health and Disease // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – № 9 (23). – P. 123-143. DOI: 10.3390/ijms23095262
126. Kalathottukaren M. T., Kizhakkedathu J. N. Mechanisms of blood coagulation in response to biomaterials: Extrinsic factors // *Hemocompatibility of Biomaterials for Clinical Applications*. – 2017. – № 1 (1). – P. 29–49.

127. Koutroubakis I.E., Sfiridaki A., Tsiolakidou G. [и др.]. Genetic risk factors in patients with inflammatory bowel disease and vascular complications: Case-control study // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2007. – № 4 (13). – P. 410–415. DOI: 10.1002/ibd.20076
128. Lee J. W. Inflammatory bowel disease in Korea: epidemiology and pathophysiology // *The Korean Journal of Internal Medicine*. – 2022. – № 5 (37). – P. 885-894. DOI: 10.3904/kjim.2022.138
129. Lee M., Chang E. B. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome—Searching the Crime Scene for Clues // *Gastroenterology*. – 2021. – № 2 (160). – P. 524–537. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.056
130. Liu W., Tang L., Yang H. [и др.]. Associations between Gene Polymorphisms in Pro-inflammatory Cytokines and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis // *Immunological Investigations*. – 2021. – № 8 (50). – P. 869–883. DOI: 10.1080/08820139.2020.1787438
131. Livzan M. A Bikbavova G.R., Lisyutenko N.S. [и др.]. Cardiovascular Risk in Patients with Inflammatory Bowel Diseases—The Role of Endothelial Dysfunction // *Diagnostics*. – 2024. – № 16 (14). – P. 1722-1740. DOI: 10.3390/diagnostics14161722
132. Long M. D., Crandall W.V., Leibowitz I.H. [и др.]. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2011. – № 10 (17). – P. 2162–2168. DOI: 10.1002/ibd.21585
133. Łykowska-Szuber L., Rychter A.M., Dudek M. [и др.]. What links an increased cardiovascular risk and inflammatory bowel disease? A narrative review // *Nutrients*. – 2021. – № 8 (13). – P. 2661-2670. DOI: 10.3390/nu13082661
134. Liu S., Zhao W., Lan P. [и др.]. The microbiome in inflammatory bowel diseases: from pathogenesis to therapy // *Protein and Cell*. – 2021. – № 5 (12). – P. 331–345. DOI: 10.1007/s13238-020-00745-3

135. Maev I.V. Inflammatory bowel diseases: Transformation of representations. A review // *Terapevticheskii arkhiv.* – 2023. – № 12 (95). – P. 1064-1074. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202507
136. Melgar S., Shanahan F. Inflammatory bowel disease—from mechanisms to treatment strategies // *Autoimmunity.* – 2010. – № 7 (43). – P. 463–477. DOI: 10.3109/08916931003674709
137. Mirkov M. U., Verstockt B., Cleynen I. Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2 // *The Lancet Gastroenterology and Hepatology.* – 2017. – № 3 (2). – P. 224–234. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30111-X
138. Maev A.A., Samsonov L.B., Lazebnik E.V. [и др.] A New, Non-Invasive Scale for Steatosis Developed Using Real-World Data From Russian Outpatients to Aid in the Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // *Adv ther.* – 2020. – № 1 (1). – P. 1-10. DOI: 10.1007/s12325-020-01493-w
139. Medcalf R. L., Keragala C. B. Fibrinolysis: A primordial system linked to the immune response // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2021. – № 7 (22). – P. 3406-3410.
140. Medina-Leyte D. J., Zepeda-García O., Domínguez-Pérez M. [и др.]. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: Potential biomarkers and promising therapeutical approaches // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2021. – № 8 (22). – P. 3850-3860. DOI: 10.3390/ijms22083850
141. Meyersohn N. M., Mayrhofer T., Corey K.E. [и др.]. Association of Hepatic Steatosis With Major Adverse Cardiovascular Events, Independent of Coronary Artery Disease // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2021. – № 7 (19). – P. 1480-1488. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.07.030
142. Miles L. A., Ny L., Wilczynska M. [и др.]. Plasminogen receptors and fibrinolysis // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2021. – № 4 (22). – P. 1–12. DOI: 10.3390/ijms22041712

143. Nell S., Suerbaum S., Josenhans C. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models // *Nature reviews. Microbiology*. – 2010. – № 8 (8). – P. 564–577. DOI: 10.1038/nrmicro2403
144. Ni J., Wu G.D., Albenberg L. [и др.]. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? // *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. – 2017. – № 10 (14). – P. 573–584. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.88
145. Nikitin A.V. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease // *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. – 2023. – № 1 (12). – P. 93-97. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.042
146. Nishida A., Inoue R., Inatomi O., [и др.]. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease // *Clinical journal of gastroenterology*. – 2018. – № 1 (11). – P. 1-10. DOI: 10.1007/s12328-017-0813-5
147. Nardone O. M., Noor N.M., Prabhu A. [и др.]. The Effectiveness of Medical Therapies for Joint, Skin and Eye Extraintestinal Manifestations in IBD—An Umbrella Review // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2025. – № 12 (61). – P. 1854–1871. DOI: 10.1111/apt.70181
148. Nelson J. E., Handa P., Aouizerat B. [и др.]. Increased parenchymal damage and steatohepatitis in Caucasian non-alcoholic fatty liver disease patients with common IL1B and IL6 polymorphisms // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2016. – № 11(44). – P. 1253–1264.
149. Olivera P. A., Zuily S., Kotze P.G. [и др.]. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. – 2021. – № 12 (18). – P. 857–873. DOI: 10.1038/s41575-021-00492-8
150. Owczarek D., Cibor D., Głowacki M.K. [и др.]. Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability // *World Journal of Gastroenterology : WJG*. – 2014. – № 1 (20). – P. 53-63. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.53
151. Paganelli F., Mottola G., Fromonot J. [и др.]. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease: Is the adenosinergic system the missing link? //

- International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – № 4 (22). – P. 1690–1698.
DOI: 10.3390/ijms22041690
152. Palmela C., Peerani F., Castaneda D. [и др.]. Inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis: A review of the phenotype and associated specific features // Gut and Liver. – 2018. – № 1 (12). – P. 17–19. DOI: 10.5009/gnl16510
153. Parisinos C. A., Serghiou S., Katsoulis M. [и др.]. Variation in Interleukin 6 Receptor Gene Associates With Risk of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis // Gastroenterology. – 2018. – № 2 (155). – P. 303-306.
154. Parthasarathy G., Revelo X., Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview // Hepatology Communications. – 2020. – № 4 (4). – P. 478–492. DOI: 10.1002/hep4.1479
155. Pouwels S. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss // BMC Endocrine Disorders. – 2022. – № 1 (12). – P. 63-68. DOI: 10.1186/s12902-022-00980-1
156. Przybyszewski E.M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease // Clinical Liver Disease. – 2021. – № 1 (17). – P. 19-22. DOI: 10.1002/cld.1017
157. Pusceddu I. Subclinical inflammation, telomere shortening, homocysteine, vitamin B6, and mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study // European Journal of Nutrition. – 2020. – № 4 (59). – P. 1399-1411. DOI: 10.1007/s00394-019-01993-8
158. Pemmasani G., Elgendy I., Mamas M.A. [и др.]. Epidemiology and Clinical Outcomes of Patients with Inflammatory Bowel Disease Presenting with Acute Coronary Syndrome // Inflammatory Bowel Diseases. – 2021. – № 7 (27). – P. 1017–1025. DOI: 10.1093/ibd/izaa237
159. Richard M. L., Sokol H. The gut mycobiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2019. – № 6 (16). – P. 331–345. DOI: 10.1038/s41575-019-0121-2

160. Raghunathan S., Rayes J., Sen Gupta A. Platelet-inspired nanomedicine in hemostasis thrombosis and thromboinflammation // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2022. – № 7 (20). – P. 1535-1549. DOI: 10.1111/jth.15734
161. Ratajczak A. E., Szymczak-Tomczak A., Rychter A.M. [и др.]. Does folic acid protect patients with inflammatory bowel disease from complications? // *Nutrients*. – 2021. – № 11 (13). – P. 4036-4050. DOI: 10.3390/nu13114036
162. Rogler, G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management // *Gastroenterology*. – 2021. – № 4 (161). – P. 1118-1132. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.042
163. Roncoroni, L. Nutrition in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Narrative Review // *Nutrients*. – 2022. – № 4 (14). – P. 751-757. DOI: 10.3390/nu14040751
164. Saez A., Herrero-Fernandez B., Gomez-Bris R. [и др.]. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – № 2 (24). – P. 1526-1532. DOI: 10.3390/ijms24021526
165. Scridon, A. Platelets and Their Role in Hemostasis and Thrombosis—From Physiology to Pathophysiology and Therapeutic Implications // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – № 21 (23). – P. 12772-12780. DOI: 10.3390/ijms232112772
166. Shaghghi Z., Bonyadi M., Somi M.H. [и др.]. Association of plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism with inflammatory bowel disease in Iranian Azeri Turkish patients // *Saudi Journal of Gastroenterology*. – 2014. – № 1 (20). – P. 54–58. DOI: 10.4103/1319-3767.126322
167. Sharma B., Agriantonis G., Twelker K. [и др.]. Gut Microbiota Serves as a Crucial Independent Biomarker in Inflammatory Bowel Disease (IBD) // *International journal of molecular sciences*. – 2025. – № 6 (26). – P. 2503-2510. DOI: 10.3390/ijms26062503

168. Sheng G., Lu S., Xie Q. [и др.]. The usefulness of obesity and lipid-related indices to predict the presence of Non-alcoholic fatty liver disease // *Lipids in Health and Disease*. – 2021. – № 1 (20). – P. 134-150. DOI: 10.1186/s12944-021-01561-2
169. Sillen M., Declerck P. J. Targeting PAI-1 in Cardiovascular Disease: Structural Insights Into PAI-1 Functionality and Inhibition // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2020. – № 7 (22). – P. 1-13. DOI: 10.3389/fcvm.2020.622473
170. Singh N., Bernstein C. N. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease // *United European Gastroenterology Journal*. – 2022. – № 10 (10). – P. 1047–1053. DOI: 10.1002/ueg2.12319
171. Sinh P., Cross R. K., Road W. P. Cardiovascular Comorbidities and Inflammatory Bowel Disease: Causes and Consequences. – 2024. – № 20 (4). – P. 204-215.
172. Sleutjes J. A. M., van Lennep J.E.R., van der Woude C.J. [и др.]. Thromboembolic and atherosclerotic cardiovascular events in inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis and clinical management // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2021. – № 14 (28). – P. 1-13. DOI: 10.1177/17562848211032126
173. Sadulaeva I. A. [и др.]. Subclinical markers of liver damage in patients with arterial hypertension and obesity // *Terapevticheskii Arkhiv*. – 2022. – № 12 (94). – P. 1367–1373. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201993
174. Sarlos P., Szemes K., Hegyi P. [и др.]. Steroid but not Biological Therapy Elevates the risk of Venous Thromboembolic Events in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis // *Journal of Crohn's & colitis*. – 2018. – № 4 (12). – P. 489–498. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx162
175. Sleutjes J. A. M., Roeters van Lennep J. E., Vries A. C. de Spotlight on Cardiovascular Risk Assessment in Patients with Inflammatory Bowel Disease // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2022. – № 9 (67). – P. 4326–4329. DOI: 10.1007/s10620-022-07449-0

176. Stamboltsyan V. Sh. Inflammatory bowel diseases: epidemiology and risk factors (review) // *Koloproktologia*. – 2024. – № 4 (23). – P. 148-158. DOI: 10.33878/2073-7556-2024-23-4-148-158
177. Takač B., Mihaljević S., Glavaš-Obrovac L. [и др.]. Interactions among interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-6 (-174) G/C polymorphism in the pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis // *Acta clinica Croatica*. – 2020. – № 1 (59). – P. 67–80. DOI: 10.20471/acc.2020.59.01.09
178. Takagi T., Xu L., Hoshi M. [и др.]. Identifying Risk Factors of Major Adverse Cardiac Events in Patients With Ulcerative Colitis: A Retrospective Japanese Claims Data Analysis // *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. – 2025. – № 2 (40). – P. 421–432. DOI: 10.1111/jgh.16831
179. Ulloque-Badaracco J. R., Hernandez-Bustamante E.A., Alarcon-Braga E.A. [и др.]. Vitamin B12, folate, and homocysteine in metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Frontiers in Endocrinology*. – 2023. – № 14 (13). – P. 341-356. DOI: 10.3389/fendo.2023.1221259
180. Wan J., Zhou J., Wang Z. [и др.]. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of inflammatory bowel disease: Insights from the past two years // *Chinese Medical Journal*. – 2025. – № 7 (138). – P. 763–776. DOI: 10.1097/CM9.00000000000003542
181. Wei, S. NAFLD and NASH: etiology, targets and emerging therapies // *Drug Discovery Today*. – 2024. – № 3 (29). – P. 103910-103915. DOI: 10.1016/j.drudis.2024.103910
182. Wu H., Hu T., Hao H. [и др.]. Inflammatory bowel disease and cardiovascular diseases: a concise review // *European Heart Journal Open*. – 2021. – № 1 (2). – P. 101-116. DOI: 10.1093/ehjopen/oeab029
183. Wu H., Xu M., Hao H. [и др.]. Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – № 11 (11). – P. 1-20. DOI: 10.3390/jcm11113179

184. Yamamoto S., Ma X. Role of Nod2 in the development of Crohn's disease // *Microbes and Infection*. – 2009. – № 12 (11). – P. 912–918. DOI: 10.1016/j.micinf.2009.06.005
185. Zhong H. Non-alcoholic fatty liver disease: pathogenesis and models // *American Journal of Translational Research*. – 2024. – № 2 (16). – P. 387–399. DOI: 10.62347/KMSA5983

Публикации автора по результатам собственного исследования

1. 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 7, № 8. – С. 54–58.
2. 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.
3. 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. DOI: 10.17816/pmj423120%129
4. 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.

5. Трапезникова, А. А. Assessing the risk of thromboembolic events in patients with inflammatory bowel disease / А. А. Трапезникова // Сборник научно-практическая конференция с международным участием студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых до 35 лет. – Пермь, 2023. – С. 410-412.
6. Трапезникова, А. А. Оценка риска тромбозмболических 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.
7. Трапезникова, А. А. Воспалительные заболевания кишечника и маркеры тромбофилии / А. А. Трапезникова, О. В. Хлынова, Е. А. Степина // Материалы 1 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 // Сборник научно-практической конференции с международным участием студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых. – 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.