

Частота и особенности неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Краснер Я.А.¹, Осипенко М.Ф.¹, Валуйских Е.Ю.², Резакова М.В.², Бабич К.А.³

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» (Новосибирск)

³Новосибирский государственный университет

Frequency and features of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis in patients with inflammatory bowel disease

Krasner Ya.A.¹, Osipenko M.F.¹, Valuyskikh E.Yu.², Rezakova M.V.², Babich K.A.³

¹Novosibirsk State Medical University

²State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk)

³Novosibirsk State University

АННОТАЦИЯ

Проанализированы факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом у пациентов с язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК). Выявлена высокая частота неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). У пациентов с ВЗК неалкогольный стеатогепатоз был ассоциирован с возрастом и наличием метаболических факторов риска, а также высокой активностью заболевания. У пациентов с БК наблюдалась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с наличием внекишечных проявлений основного заболевания. У пациентов с БК без метаболических факторов риска неалкогольный стеатогепатоз был ассоциирован с частотой госпитализаций. Наличие вируса Эпштейна — Барр и цитомегаловируса в слизистой оболочке толстой кишки не ассоциировано с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатоз, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит.

ABSTRACT

The factors associated with non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis in patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) were studied. A high incidence of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis was revealed in patients with inflammatory bowel disease (IBD). In patients with IBD, non-alcoholic fatty liver disease was associated with age and the presence of metabolic risk factors, as well as high disease activity. In patients with CD, an association of non-alcoholic fatty liver disease with the extraintestinal manifestations of the basic disease was observed. In patients with CD without metabolic risk factors, non-alcoholic fatty liver disease was associated with hospitalization rates. The presence of Epstein — Barr virus and cytomegalovirus in the mucous membrane of the large intestine is not associated with non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis.

Поступила 18.03.2019
Принята 25.04.2019

* Автор, ответственный за переписку
Краснер Яков Аркадьевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: yakov.krasner@yandex.ru

Received 18.03.2019
Accepted 25.04.2019

*Corresponding author
Krasner Yakov Arkadyevich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: yakov.krasner@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время остро стоит проблема коморбидности. Рост распространенности неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) заставляет активно изучать проблему коморбидного течения этих состояний. Частота неалкогольного стеатогепатоза при ВЗК по данным литературы широко варьирует и составляет от 1.5 до 55 % [1–4]. Такой значительный интервал данных обусловил углубленное изучение данной проблемы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление частоты неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита и ассоциированных с ним факторов у пациентов с язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 125 пациентов: 62 — с ЯК и 63 — с БК. Средний возраст пациентов был равен 40.6 ± 14.8 года. Женщины составляли 55 %, мужчины 45 %. Диагноз ЯК и БК устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита и болезни Крона [5, 6]. Все больные были включены в базу данных — «Регистр воспалительных заболеваний кишечника» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» и ФГБУН «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины РАН» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017620133, дата регистрации 03.02.2017). Дизайн исследования соответствовал поперечному исследованию.

Диагноз неалкогольного стеатогепатоза устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [7] при наличии следующих ультразвуковых диагностических критериев: диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, более высокая эхогенность печени в сравнении с корковым веществом почек. Исключались алкогольный характер повреждения печени, вирусный и аутоиммунный гепатит, нарушения обмена меди и холестатические заболевания печени. Для исключения алкогольно-

INTRODUCTION

Currently, there is an acute problem of comorbidity. The increase in the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis and inflammatory bowel disease (IBD) forces us to actively study the problem of the comorbid course of these conditions. The frequency of non-alcoholic fatty liver disease in IBD, according to the studies, varies widely and ranges from 1.5 to 55% [1–4]. Such a significant data interval led to an in-depth study of this problem.

AIM OF THE RESEARCH

To determine the incidence of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis and associated factors in patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD).

MATERIALS AND METHODS

125 patients participated in the study: 62 with UC and 63 with CD. The average age of the patients was 40.6 ± 14.8 years. Women accounted for 55%, men — 45%. The diagnosis of UC and CD was established in accordance with the clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Coloproctology for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease [5, 6]. All patients were included in the database — “Register of inflammatory bowel diseases”, Novosibirsk State Medical University and State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine (certificate of state registration database No. 2017620133, date of registration 03.02.2017). The design of the study was consistent with transverse research.

The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease was established in accordance with clinical recommendations for the diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association [7] with the following ultrasound diagnostic criteria: diffuse hyperechogenicity of the liver parenchyma and heterogeneity of its structure, vagueness and/or underlined vascular pattern, higher echogenicity of the liver in comparison with the cortical substance of the kidneys. The alcoholic nature of liver damage, viral and autoimmune hepatitis, copper metabolism disorders and cholestatic liver diseases were excluded. To exclude the alcoholic nature of fatty liver disease/steatohepatitis patients, the AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test)

го характера стеатогепатоза/стеатогепатита пациентами заполнялся опросник AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test). При повышении уровня маркеров цитолиза ставился диагноз стеатогепатита.

Для определения степени фиброза печени больным рассчитывали индексы фиброза FIB-4 и APRI. Пятнадцати пациентам выполнялась фиброэластометрия печени. Выраженность фиброза оценивалась методом фиброэластометрии и путем расчета индексов фиброза APRI и FIB-4 [8, 9].

У 45 больных в биоптатах из толстой кишки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлены вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, 2). У 20 больных определялся уровень аммиака капиллярной крови при помощи полуавтоматического анализатора PocketChem BA (Arkray, Япония).

Для оценки показателей качества жизни пациенты заполняли опросники SF-36 (ShortForm — 36) и IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). Оценка выраженности тревоги и депрессии у пациентов проводилась при помощи опросника HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Статистическая обработка данных производилась при помощи программ STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США), RStudio (RStudio Inc., США). Распределение значений количественных показателей оценивалось на нормальность. Для сравнения количественных показателей в разных группах больных применялся *t*-критерий Стьюдента при нормальном характере распределения (сравнивались средние значения показателей) и критерий Манна — Уитни при ненормальном характере распределения (сравнивались медианы показателей). Для оценки взаимосвязи двух количественных показателей применялся корреляционный анализ Спирмена. Ассоциация двух качественных показателей оценивалась при помощи четырехпольных таблиц сопряженности с подсчетом отношения шансов и критерия Пирсона. При количестве ожидаемых явлений в одной из ячеек таблицы сопряженности менее 5 применялся точный критерий Фишера. Влияние нескольких факторов на изучаемый признак оценивалось с помощью множественной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с ЯК частота неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита составляла 48 %, а у пациентов с БК — 51 %. Статистически зна-

patients filled out a questionnaire. With an increase in the level of markers of cytolysis, steatohepatitis was diagnosed.

To determine the degree of liver fibrosis in patients, the indices of fibrosis for FIB-4 and APRI were calculated. The density of the liver was measured using fibroelastometry in 15 patients. The extent of fibrosis was assessed by the method of fibroelastometry and by calculating the index of fibrosis APRI and FIB-4 [8, 9].

Polymerase chain reaction (PCR) of biopsy specimens from large intestine detected Epstein — Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus of the 1st and 2nd types (HSV-1, 2) in 45 patients. In 20 patients, the level of capillary blood ammonia was determined using a semi-automatic analyzer “PocketChem BA” (Arkray, Japan).

To assess the quality of life indicators, patients completed the SF-36 (ShortForm — 36) and IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) questionnaires. Evaluation of the severity of anxiety and depression in patients was performed using the HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) questionnaire.

Statistical data processing was performed using the programs STATISTICA 12.0 (“StatSoft”, Inc., USA), RStudio (“RStudio”, Inc., USA). The distribution of values of quantitative indicators was assessed for normality. To compare quantitative indicators in different groups of patients, Student’s *t*-test was used with a normal distribution (average values of indicators were compared) and Mann — Whitney test for abnormal distribution (comparison of medians of indicators were compared). Spearman’s correlation analysis was used to assess the relationship between the two quantitative indicators. The association of two qualitative indicators was estimated using four-way contingency tables by calculating the odds ratio and the Pearson criterion. When the number of expected phenomena in one of the cells of the contingency table is less than 5, Fisher’s exact test was used. The influence of several factors on the trait under study was assessed using multiple logistic regression.

RESULTS AND DISCUSSION

In patients with UC, the incidence of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis was 48%, and in patients with CD — 51%. There were no statistically significant differences in the frequency of non-alcoholic fatty liver disease between patients with UC and CD ($\chi^2 = 0.019$, $p = 0.892$). Among

чимые различия в частоте неалкогольного стеатогепатоза между пациентами с ЯК и БК отсутствовали ($\chi^2 = 0.019$, $p = 0.892$). Среди случаев неалкогольного стеатогепатоза частота неалкогольного стеатогепатита — 36 % (11 пациентов) у больных БК и 14 % (4 пациента) — у больных ЯК. У пациентов с ВЗК неалкогольный стеатогепатоз был ассоциирован с возрастом старше 40 лет ($\chi^2 = 26.5$, $p < 0.0001$, OR = 7.0, 95% CI 3.1–15.5). Частота неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита среди пациентов с БК младше 40 лет без метаболических факторов риска (нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензии, дислипидемии, избыточной массы тела или ожирения) составила 17 % от всех пациентов с БК и 15 % среди пациентов с ЯК.

При анализе взаимосвязи показателей метаболических расстройств (избыточная масса тела и ожирение, артериальная гипертензия, повышенный уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), нарушения углеводного обмена) и неалкогольного стеатогепатоза у пациентов с ВЗК с неалкогольным стеатогепатозом были выявлены более высокие значения индекса массы тела (ИМТ) (26.7 ± 5.4 против 21.3 ± 3.4 кг/м², $p < 0.0001$), ЛПНП (3.56 ± 0.59 против 2.51 ± 0.88 ммоль/л, $p = 0.01$) и ТГ (1.54 ± 0.71 против 1.05 ± 0.41 ммоль/л, $p = 0.05$). Неалкогольный стеатогепатоз у больных с ВЗК был ассоциирован с абдоминальным типом ожирения ($\chi^2 = 13.9$, $p = 0.0001$, OR = 11.8, 95% CI 1.4–97.9), артериальной гипертензией ($\chi^2 = 17.6$, $p < 0.0001$, OR = 9.5, 95% CI 3.5–25.9) и нарушениями углеводного обмена ($\chi^2 = 10.4$, $p = 0.001$, OR = 10.9, 95% CI 1.3–90.6). У пациентов с БК неалкогольный стеатогепатит был ассоциирован с абдоминальным ожирением ($\chi^2 = 6.6$, $p = 0.01$, OR = 8.2, 95% CI 1.2–104.8) и артериальной гипертензией ($\chi^2 = 6.4$, $p = 0.01$, OR = 8.2, 95% CI 1.3–51.3). Похожие результаты были получены в нескольких работах, посвященных данной проблеме [10–12]. Такая ассоциация соответствует определению неалкогольной жировой болезни печени согласно отечественным и зарубежным подходам [13, 14].

Неалкогольный стеатогепатит у пациентов с БК был ассоциирован с непрерывным течением основного заболевания ($\chi^2 = 6.3$, $p = 0.01$, OR = 10.5, 95% CI 1.2–89.6), наличием иммунологических внекишечных проявлений основного заболевания (артралгия, периферическая артропатия 1-го и 2-го типов, осевая артропатия, увеит, склерит, эписклерит, афтозный стома-

cases of non-alcoholic fatty liver disease, the incidence of non-alcoholic steatohepatitis was 36% (11 patients) in patients with CD and 14% (4 patients) in patients with UC. In patients with IBD, non-alcoholic fatty liver disease was associated with age older than 40 years ($\chi^2 = 26.5$, $p < 0.0001$, OR = 7.0, 95% CI 3.1–15.5). The incidence of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis among patients with CD younger than 40 years without metabolic risk factors (carbohydrate metabolism disorders, arterial hypertension, dyslipidemia, overweight or obesity) was 17% of all patients with CD and 15% among patients with UC.

When analyzing the relationship between metabolic disorders (overweight and obesity, arterial hypertension, elevated levels of total cholesterol, low density lipoproteins (LDL) and triglycerides (TG), carbohydrate metabolism disorders) and non-alcoholic fatty liver disease in patients with IBD and fatty liver disease we revealed higher body mass index (BMI) values (26.7 ± 5.4 vs. 21.3 ± 3.4 kg/m², $p < 0.0001$), LDL (3.56 ± 0.59 vs. 2.51 ± 0.88 mmol/l, $p = 0.01$) and TG (1.54 ± 0.71 vs. 1.05 ± 0.41 mmol/l, $p = 0.05$). Non-alcoholic fatty liver disease in patients with IBD was associated with abdominal obesity ($\chi^2 = 13.9$, $p = 0.0001$, OR = 11.8, 95% CI 1.4–97.9), arterial hypertension ($\chi^2 = 17.6$, $p < 0.0001$, OR = 9.5, 95% CI 3.5–25.9) and impaired carbohydrate metabolism ($\chi^2 = 10.4$, $p = 0.001$, OR = 10.9, 95% CI 1.3–90.6). In patients with CD, non-alcoholic steatohepatitis was associated with abdominal obesity ($\chi^2 = 6.6$, $p = 0.01$, OR = 8.2, 95% CI 1.2–104.8) and arterial hypertension ($\chi^2 = 6.4$, $p = 0.01$, OR = 8.2, 95% CI 1.3–51.3). Similar results were obtained in several studies devoted to this problem [10–12]. Such an association conforms to the Russian and foreign definitions of non-alcoholic fatty liver disease [13, 14].

Non-alcoholic fatty liver disease in CD patients was associated with a continuous course of the basic disease ($\chi^2 = 6.3$, $p = 0.01$, OR = 10.5, 95% CI 1.2–89.6), the presence of immunological extraintestinal manifestations of the basic disease (arthralgia, peripheral arthropathy of the 1st and 2nd type, axial arthropathy, uveitis, scleritis, episcleritis, aphthous stomatitis, nodular erythema and pyoderma gangrenosum ($\chi^2 = 4.7$, $p = 0.03$, OR = 3.3, 95% CI 1.1–10.1), and a history of a large intestine resection ($\chi^2 = 6.4$, $p = 0.001$, OR = 9, 95% CI 1.2–62.6). Patients with non-alcoholic steatohepatitis underwent surgical treatment earlier than patients

тит, узловая эритема и гангренозная пиодермия) ($\chi^2 = 4.7$, $p = 0.03$, OR = 3.3, 95% CI 1.1–10.1), резекцией толстой кишки в анамнезе ($\chi^2 = 6.4$, $p = 0.001$, OR = 9, 95% CI 1.2–62.6). Пациентам с неалкогольным стеатогепатитом оперативное лечение проводилось раньше, чем пациентам без неалкогольного стеатогепатита (медиана времени от дебюта заболевания до оперативного лечения 0 [0.0–0.5] г. против 5.25 [2.57–12.00] г. соответственно, $p = 0.034$), также больше у них была частота госпитализаций (медиана количества госпитализаций 4 [3–7] против 2 [1.5–4], $p = 0.045$). У пациентов с БК и неалкогольным стеатогепатозом медиана принимаемой дозы азатиоприна была выше по сравнению с пациентами, у которых не было неалкогольного стеатогепатоза (137.5 [100–150] г против 100 [60–100] г $p = 0.02$).

Вышеперечисленные факторы свидетельствуют о более тяжелом течении заболевания кишечника при наличии неалкогольного стеатогепатита.

Исследовалась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита и терапии при ВЗК. Применение пероральных аminosалицилатов в дозе более 40 мг/кг массы тела у пациентов с ЯК было ассоциировано с меньшим риском наличия неалкогольного стеатогепатоза ($\chi^2 = 5.926$; $p = 0.015$, OR = 0.2, 95% CI 0.07–0.76). У пациентов с ВЗК доза пероральных аminosалицилатов отрицательно коррелировала с индексом фиброза печени по APRI ($r = -0.38$, $p = 0.05$). У пациентов с ВЗК с отсутствием неалкогольного стеатогепатоза, получавших глюкокортикоиды, медиана дозы этих препаратов из расчета на 1 кг массы тела была выше, чем в группе пациентов с неалкогольным стеатогепатозом (1.09 [0.7–1.4] г/кг массы тела против 0.78 [0.54–1.00] г/кг массы тела, $p = 0.02$). При этом по данным множественной логистической регрессии отмечалась ассоциация неалкогольного стеатогепатита у пациентов с ВЗК с применением глюкокортикостероидов в анамнезе ($\chi^2 = 7.7$, $p = 0.02$, OR = 9.3, 95% CI 1.1–75.4).

Назначение глюкокортикоидов пациентам с ВЗК, как правило, обусловлено средней или тяжелой формой манифестирования заболевания, которая в дальнейшем обычно требует применения биологических препаратов или азатиоприна в качестве поддерживающей терапии [5, 6]. У пациентов с БК, получавших иммуносупрессанты или биологические препараты в качестве поддерживающей терапии, после назначения глюкокортикостероидов в анамнезе неалкогольный стеатогепатоз встречался реже ($\chi^2 = 4.25$,

without non-alcoholic steatohepatitis (median time from onset of the disease to surgical treatment 0 [0.0–0.5] years vs. 5.25 [2.57–12.00] years respectively, $p = 0.034$), also they were hospitalized more often (median number of hospitalizations 4 [3–7] vs. 2 [1.5–4], $p = 0.045$). In patients with CD and non-alcoholic fatty liver disease, the median of the dose of azathioprine was higher compared with patients without non-alcoholic fatty liver disease (137.5 [100–150] g vs. 100 [60–100] g, $p = 0.02$).

The above factors indicate a more severe bowel disease in the presence of non-alcoholic steatohepatitis.

The association of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis and therapy in IBD was studied. The use of oral aminosaliclates at a dose of more than 40 mg/kg body weight in patients with UC was associated with a lower risk of non-alcoholic fatty liver disease ($\chi^2 = 5.926$; $p = 0.015$, OR = 0.2, 95% CI 0.07–0.76). In patients with IBD, the dose of oral aminosaliclates negatively correlated with the liver fibrosis index by APRI ($r = -0.38$, $p = 0.05$). In patients with IBD with no non-alcoholic fatty liver disease who received glucocorticoids, the median dose of these drugs per 1 kg of body weight was higher than in the group of patients with non-alcoholic fatty liver disease (1.09 [0.7–1.4] g/kg body weight vs. 0.78 [0.54–1.00] g/kg body weight, $p = 0.02$). At the same time, according to multiple logistic regression, an association of non-alcoholic steatohepatitis was observed in patients with IBD with a history of glucocorticosteroids ($\chi^2 = 7.7$, $p = 0.02$, OR = 9.3, 95% CI 1.1–75.4).

Prescription of glucocorticoids to patients with IBD is usually due to a moderate or severe form of the disease, which later usually requires the use of biological drugs or azathioprine as maintenance therapy [5, 6]. Patients with CD who received immunosuppressants or biological drugs as maintenance therapy, after prescribing glucocorticosteroids with a history of non-alcoholic fatty liver disease, were less common ($\chi^2 = 4.25$, $p = 0.04$, OR = 0.22, 95% CI 0.05–0.96). These factors may indicate the protective properties of drugs used for the treatment of IBD in relation to the formation of non-alcoholic fatty liver disease in patients with CD and UC. In the literature, there are conflicting data on the effect on the formation of non-alcoholic fatty liver disease therapy for IBD. According to two studies [10, 12], no association of non-alcoholic fatty liver disease with IBD was identified. The study

$p = 0.04$, OR = 0.22, 95% CI 0.05–0.96). Перечисленные факторы могут свидетельствовать о протективных свойствах препаратов, применяемых для терапии ВЗК, в отношении формирования неалкогольного стеатогепатоза у пациентов с БК и ЯК. В литературе встречаются противоречивые данные о влиянии на формирование неалкогольного стеатогепатоза терапии при ВЗК. По данным двух работ [10, 12] не было выявлено ассоциации неалкогольного стеатогепатоза с терапией ВЗК. В исследовании A. Sartini et al. [15] была продемонстрирована протективная роль биологических препаратов в отношении развития неалкогольного стеатогепатоза. A. Sourianarayanane et al. [11] также показали протективную роль биологических препаратов, а также ассоциацию неалкогольного стеатогепатоза с применением глюкокортикостероидов на момент обследования. Подобная неоднозначность может быть связана с тем, что препараты, используемые для лечения ВЗК, могут не только способствовать формированию неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита или, наоборот, обладать протективным эффектом, но и косвенно отражать тяжесть течения основного заболевания. Кроме того, в перечисленных работах не оценивалась доза применяемых препаратов.

У пациентов с БК была выявлена ассоциация приема азатиоприна с наличием неалкогольного стеатогепатита ($\chi^2 = 4.276$, $p = 0.039$, OR = 5.5, 95% CI 0.95– 31.2).

У больных ВЗК ВЭБ выявлялся в 56 % случаев, ЦМВ — в 8.5 %, ВПГ не было ни у одного пациента. Статистически значимых различий в частоте инфицирования ЦМВ и ВЭБ между пациентами с ЯК и БК не было. Наблюдалась сильная корреляционная связь между наличием ВЭБ и применением стероидов при лечении ЯК ($r = 0.89$, $p = 0.001$) и БК ($r = 0.97$, $p = 0.005$). Пациенты с ЯК, получавшие глюкокортикостероиды в анамнезе, в 100 % случаев были инфицированы ВЭБ, тогда как среди пациентов, не получавших глюкокортикоиды, частота выявления ВЭБ составляла лишь 30 %. У пациентов с БК, не получавших глюкокортикоиды в анамнезе, не наблюдалось значительного повышения частоты ВЭБ-инфекции. Статистически значимой ассоциации наличия ВЭБ-инфекции и ЦМВ-инфекции с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом у пациентов с ВЗК не было. В ходе анализа литературы мы не нашли исследований, посвященных влиянию ВЭБ-, ЦМВ- и ВПГ-инфекции на формирование неалкогольного стеатогепатоза.

by A. Sartini et al. [15] showed the protective role of biological drugs in the development of non-alcoholic fatty liver disease. A. Sourianarayanane et al. [11] also showed the protective role of biological drugs, as well as the association of non-alcoholic fatty liver disease with the use of glucocorticosteroids at the time of the examination. This ambiguity may be due to the fact that the drugs used for the treatment of IBD can not only contribute to the formation of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis or, conversely, have a protective effect, but also indirectly reflect the severity of the basic disease. In addition, in the listed works, the dose of the drugs used was not assessed.

A correlation of azathioprine with the presence of non-alcoholic steatohepatitis ($\chi^2 = 4.276$, $p = 0.039$, OR = 5.5, 95% CI 0.95– 31.2) was found in patients with CD.

In patients with IBD, EBV was detected in 56% of cases, CMV — in 8.5%, no patients had HSV. There were no statistically significant differences in the incidence of infection of CMV and EBV between patients with UC and CB. A strong correlation was observed between the presence of EBV and the use of steroids in the treatment of UC ($r = 0.89$, $p = 0.001$) and CD ($r = 0.97$, $p = 0.005$). UC patients with the history of prescription of glucocorticosteroids were infected with EBV in 100% of cases, whereas among patients who did not receive glucocorticoids, the detection rate of EBV was only 30%. In patients with CD, who did not receive a glucocorticoid in history, no significant increase in the frequency of EBV infection was observed. There was no statistically significant association of EBV infection and CMV infection with non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis in patients with IBD. Analysing the literature, we did not find studies on the effects of EBV, CMV and HSV infections on the formation of non-alcoholic fatty liver disease.

The presence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with CD is associated with lower indicators of quality of life. The median total score on the SF-36 questionnaire on the pain intensity scale was 32 [21–51] points vs. 51 [41.5–62.0] points respectively, $p = 0.035$. In patients with IBD and steatohepatitis, pain intensity scores were lower compared with patients without steatohepatitis (32 [16–32] points vs. 61.5 [41.0–84.0] points, $p = 0.016$). Also, patients with IBD and non-alcoholic steatohepatitis had lower values on the intestinal manifestations scale of the IBDQ questionnaire compared with patients without steatohepa-

Таблица 1. Факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом у пациентов с БК
Table 1. Factors associated with non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis in patients with CD

Фактор / Factor	Exp(B)	95% CI	p	χ^2
Возраст старше 40 лет / Age over 40 years	10.3	1.9–54.7	<0.001	22.8
Ожирение / Obesity	4.2	1.1–16.0		

Наличие неалкогольного стеатогепатоза у пациентов с БК ассоциировано с более низкими показателями качества жизни. Медиана суммарного балла по опроснику SF-36 по шкале интенсивности боли составляла 32 [21–51] против 51 [41.5–62.0] балла соответственно, $p = 0.035$. У пациентов с ВЗК и стеатогепатитом значения по шкале интенсивности боли были ниже по сравнению с пациентами без стеатогепатита (32 [16–32] балла против 61.5 [41.0–84.0] балла, $p = 0.016$). Также у пациентов с ВЗК и неалкогольным стеатогепатитом отмечались более низкие значения по шкале кишечных проявлений опросника IBDQ по сравнению с пациентами без стеатогепатита (31 [30–33] балл против 47.5 [38.5–56.5] балла, $p = 0.01$). Выраженность тревоги и депрессии у пациентов с ВЗК не была ассоциирована с наличием неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита.

У пациентов с ВЗК проводился множественный регрессионный анализ факторов, ассоциированных с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом. Результаты представлены в табл. 1 и 2.

У пациентов с БК по данным множественного регрессионного анализа отмечалась ассоциация неалкогольного стеатогепатита с резекцией толстой кишки в анамнезе ($\chi^2 = 6.4$, $p = 0.001$, OR = 9, 95% CI 1.2–62.6). В [11, 15] также отмечается ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с перенесенным хирургическим лечением. У пациентов с БК младше 40 лет без метаболических факторов риска неалкогольный стеатогепатоз был ассоциирован с частотой госпитализаций более 1 раза в год ($\chi^2 = 10.1$, $p = 0.001$, OR = 40, 95% CI 2.8–554.7). Данная ассоциация может быть обусловлена взаимным влиянием активности воспалительного процесса и обмена жировой ткани, в том числе в печени. Существуют работы, демонстрирующие влияние провоспалительных цитокинов на пролиферацию висцеральной жи-

титис (31 [30–33] points vs. 47.5 [38.5–56.5] points, $p = 0.01$). The severity of anxiety and depression in patients with IBD was not associated with the presence of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis.

In patients with IBD, a multiple regression analysis of factors associated with non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis was performed. The results are presented in Table 1 and 2.

Multiple regression analysis showed an association of non-alcoholic steatohepatitis with large intestine resection in history in patients with CD ($\chi^2 = 6.4$, $p = 0.001$, OR = 9, 95% CI 1.2–62.6). An association of non-alcoholic fatty liver disease with got over surgical treatment was also noted [11, 15]. In patients with CD under 40 years of age without metabolic risk factors, non-alcoholic fatty liver disease was associated with a hospitalization rate more than 1 time per year ($\chi^2 = 10.1$, $p = 0.001$, OR = 40, 95% CI 2.8–554.7). This association may be due to the mutual influence of the activity of the inflammatory process and the metabolism of adipose tissue, including that in the liver. There are studies demonstrating the effect of proinflammatory cytokines on the proliferation of visceral adipose tissue, as well as the ability of adipose tissue to produce a large amount of biologically active substances, including interleukin-6 [16–19]. This assumption is indirectly confirmed by the fact that in CD patients who received glucocorticosteroids due to the high activity of the basic disease but did not use further biological drugs or immunosuppressants as a basic therapy, the incidence of non-alcoholic fatty liver disease was higher.

In patients with UC, according to multiple logistic regression, an association of non-alcoholic fatty liver disease with a patient over 40 years of age was found ($\chi^2 = 14.6$, $p = 0.001$, OR = 6.0, 95%

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом в целом в группе ВЗК
Table 2. Factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in general in the IBD group

Фактор / Factor	Exp(B)	95% CI	p	χ^2
Возраст старше 40 лет / Age over 40 years	9.6	1.9–48.3	<0.001	34.3
Ожирение / Obesity	6.4	2.7–15.0		

ровой ткани, а также способность жировой ткани вырабатывать большое количество биологически активных веществ, в том числе интерлейкин-6 [16–19]. Косвенно данное предположение подтверждается тем, что у пациентов с БК, получавших глюкокортикостероиды вследствие высокой активности основного заболевания, но не применявших в дальнейшем в качестве базисной терапии биологические препараты или иммуносупрессанты, частота неалкогольного стеатогепатоза была выше.

У пациентов с ЯК по данным множественной логистической регрессии была выявлена ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с возрастом пациента старше 40 лет ($\chi^2 = 14.6$, $p = 0.001$, OR = 6.0, 95% CI 1.9–21.1). Аналогичные результаты продемонстрированы в исследовании A. Sourianarayanane et al. [11].

Ни у одного пациента не было выявлено значимого фиброза печени, соответствовавшего 3–4-й степеням фиброза по классификации Metavir. По результатам фиброэластометрии у 2 пациентов с ЯК и 2 с БК были отмечены показатели плотности печени, соответствовавшие 1–2-й степеням фиброза по классификации Metavir. Таким образом, фиброз был выявлен у 26 % больных неалкогольным стеатогепатозом, которым была проведена фиброэластометрия печени. Такая частота фиброза у больных ВЗК соответствует литературным данным [3].

У пациентов с ВЗК наблюдалась корреляция индекса FIB-4 с ИМТ ($r = 0.3$, $p = 0.03$). У больных ВЗК уровень общего холестерина положительно коррелировал со значениями индекса APRI ($r = 0.3$, $p = 0.04$). Полученные результаты соответствуют данным литературы, согласно которым в качестве предикторов формирования фиброза выступают метаболические факторы, такие как ожирение и сахарный диабет [3, 12].

Значения индекса APRI отрицательно коррелировали со значением шкалы кишечных проявлений IBDQ ($r = -0.37$, $p = 0.04$) и с суммарными значениями по опроснику IBDQ ($r = -0.5$, $p = 0.04$). Такая корреляция может отражать влияние активности ВЗК на формирование фиброза печени. В то же время в исследовании C.S. Palumbo et al. не было продемонстрировано ассоциации фиброза печени с активностью ВЗК [3].

У 11 пациентов с БК и 9 с ЯК оценивался уровень аммиака в крови. Статистически значимых различий уровня аммиака у пациентов с ВЗК с неалкогольным стеатогепатозом и без него не было (медиана уровня аммиака крови 34.5 [10.2–

CI 1.9–21.1). Similar results were demonstrated in a study by A. Sourianarayanane et al. [11].

No patient had significant liver fibrosis, corresponding to 3–4 degrees of fibrosis according to Metavir classification. Fibroelastometry showed that in 2 patients with UC and 2 with CD, liver density indicators were observed, which corresponded to the 1–2th degrees of fibrosis according to Metavir classification. Thus, fibrosis was detected in 26% of patients with non-alcoholic fatty liver disease, who underwent liver fibroelastometry. This frequency of fibrosis in patients with IBD corresponds to the data of many studies [3].

Patients with IBD showed a correlation between the FIB-4 index and BMI ($r = 0.3$, $p = 0.03$). In patients with IBD, the level of total cholesterol positively correlated with the values of the APRI index ($r = 0.3$, $p = 0.04$). The results obtained are consistent with data of studies, according to which metabolic factors, such as obesity and diabetes mellitus, act as predictors of fibrosis formation [3, 12].

The values of the APRI index negatively correlated with the scale value of intestinal manifestations of IBDQ ($r = -0.37$, $p = 0.04$) and with the total values according to the IBDQ questionnaire ($r = -0.5$, $p = 0.04$). Such a correlation may reflect the effect of IBD activity on the formation of liver fibrosis. At the same time, C.S. Palumbo et al. did not reveal an association of liver fibrosis with IBD [3].

We assessed the level of ammonia in the blood in 11 patients with CD and 9 with UC. There were no statistically significant differences in the level of ammonia in patients with IBD with non-alcoholic fatty liver disease and without it (median blood ammonia level was 34.5 [10.2–54.7] $\mu\text{mol/l}$ vs. 30.8 [4.6–52.6] $\mu\text{mol/l}$, $p = 0.75$). None of the patients had an excess of the normal level of capillary blood ammonia (60 $\mu\text{mol/l}$). These results are due to the fact that among the patients included in the study, there were no patients with significant liver fibrosis and clinical and laboratory manifestations of liver lesion. Despite the available research papers on the possibility of developing hyperammonemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease at the pre-cirrhotic stage of the disease [20], we have not obtained conclusive data confirming the existence of this phenomenon in patients with IBD.

CONCLUSION

The study leads to the following conclusions:

1. The frequency of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis in patients with UC and CD

54.7] мкмоль/л против 30.8 [4.6–52.6] мкмоль/л, $p = 0.75$). Ни у одного пациента не было зафиксировано превышения нормального уровня аммиака капиллярной крови (60 мкмоль/л). Данные результаты обусловлены тем, что среди пациентов, включенных в исследование, отсутствовали больные со значимым фиброзом печени и с клинико-лабораторными проявлениями печеночной недостаточности. Несмотря на имеющиеся публикации о возможности развития гипераммониемии у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом на доцирротической стадии заболевания [20], убедительные данные, подтверждающие существование данного явления у больных ВЗК, нами получены не были.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Частота неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у пациентов с ЯК и БК статистически значимо не различалась и составляла 48 и 51 % соответственно.

2. Основными факторами, ассоциированными с наличием неалкогольного стеатогепатоза у пациентов с ВЗК, являются возраст старше 40 лет и проявления метаболического синдрома: абдоминальный тип ожирения, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена.

3. Среди пациентов с неалкогольным стеатогепатозом частота синдрома цитолиза составляла 36 % у больных БК и 14 % у больных ЯК.

4. Неалкогольный стеатогепатит у пациентов с БК ассоциирован с непрерывным течением основного заболевания, резекцией толстой кишки в анамнезе, приемом азатиоприна.

5. Наличие вируса Эпштейна — Барр и цитомегаловируса в слизистой оболочке толстой кишки не ассоциировано с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом.

6. Фиброз печени диагностирован у 26 % больных ВЗК с неалкогольным стеатогепатозом. Наличие фиброза печени у больных ВЗК ассоци-

was not statistically significant and was 48 and 51% respectively.

2. The main factors associated with the presence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with IBD are over 40 years of age and manifestations of the metabolic syndrome: abdominal obesity, arterial hypertension, and disorders of carbohydrate metabolism.

3. Among patients with non-alcoholic fatty liver disease, the incidence of cytolysis syndrome was 36% in patients with CD and 14% in patients with UC.

4. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with CD is associated with a continuous course of the basic disease, a large intestine resection and azathioprine intake.

5. The presence of Epstein — Barr virus and cytomegalovirus in the mucous membrane of the large intestine is not associated with non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis.

6. Liver fibrosis was diagnosed in 26% of patients with IBD with non-alcoholic fatty liver disease. The presence of liver fibrosis in patients with IBD is associated with lower indicators of quality of life according to the IBDQ questionnaire.

7. The level of capillary blood ammonia in patients with IBD and non-alcoholic fatty liver disease does not go beyond the reference values.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ировано с более низкими показателями качества жизни по данным опросника IBDQ.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gizard E., Ford A.C., Bronowicki J.P., Peyrin-Biroulet L. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 40 (1). P. 3–15.
2. Chao C.Y., Battat R., Al Khoury A. et al. Co-existence of non-alcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: A review article // *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22 (34). P. 7727–7734.

REFERENCES

1. Gizard E., Ford A.C., Bronowicki J.P., Peyrin-Biroulet L. (2014). Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 40 (1), 3–15.
2. Chao C.Y., Battat R., Khoury A.A. et al. (2016). Co-existence of non-alcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: A review article. *World J. Gastroenterol.*, 22 (34), 7727–7734.

3. Palumbo C.S., Restellini S., Chao C.Y. et al. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel diseases: A cohort study using transient elastography // *Inflam. Bowel Dis.* 2015. Vol. 25 (1). P. 124–133.
4. Fousekis F.S., Theopistos V.I., Katsanos K.H., Tsianos E.V., Christodoulou D.K. Hepatobiliary manifestations and complications in inflammatory bowel diseases: A review // *Gastroenterol. Res.* 2018. Vol. 11 (2). P. 83–94.
5. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита // *Колопроктология.* 2017. № 1. С. 6–30.
6. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона // *Колопроктология.* 2017. № 2. С. 7–29.
7. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2016. Т. 26 (2). С. 24–42.
8. Wai C.T., Greenson J.K., Fontana R.J. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology.* 2003. Vol. 38. P. 518–526.
9. Vallet-Pichard A., Mallet V., Nalpas B. et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest // *Hepatology.* 2007. Vol. 46. P. 32–36.
10. Principi M., Iannone A., Losurdo G. Nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors // *Inflam. Bowel Dis.* 2018. Vol. 24 (7). P. 1589–1596.
11. Sourianarayanane A., Garg G., Smith T.H. et al. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease // *J. Crohn's Colitis.* 2013. Vol. 7 (8). P. 279–285.
12. Carr R.M., Patel A., Bownik H. Intestinal inflammation does not predict nonalcoholic fatty liver disease severity in inflammatory bowel disease patients // *Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62 (5). P. 1354–1361.
13. Marchesini G., Day C.P., Dufour J.F. et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64. P. 1388–1402.
14. Cheng H.Y., Wang H.Y., Chang W.H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence, influence on age and sex, and relationship with metabolic syndrome and insulin resistance // *Int. J. Gerontol.* 2013. Vol. 7 (4). P. 194–198.
15. Sartini A., Gitto S., Bianchini M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease phenotypes in patients with inflammatory bowel disease // *Cell Death Dis.* 2018. Vol. 9: 87.
16. Charrière G., Cousin B., Arnaud E. et al. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278 (11). P. 9850–9855.
3. Palumbo C.S., Restellini S., Chao C.Y. et al. (2019). Screening for nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel diseases: A cohort study using transient elastography. *Inflam. Bowel Dis.*, 25 (1), 124–133.
4. Fousekis F.S., Theopistos V.I., Katsanos K.H., Tsianos E.V., Christodoulou D.K. (2018). Hepatobiliary manifestations and complications in inflammatory bowel diseases: A review. *Gastroenterol. Res.*, 11 (2), 83–94.
5. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. (2017). Clinical recommendations of the Russian Association of Gastroenterology and the Russian Association of Coloproctology for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology*, 1, 6–30. In Russ.
6. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. (2017). Clinical guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Coloproctology*, 2, 7–29. In Russ.
7. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S. et al. (2016). Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russ. J. of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*, 26 (2), 24–42.
8. Wai C.T., Greenson J.K., Fontana R.J. et al. (2003). A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38, 518–526.
9. Vallet-Pichard A., Mallet V., Nalpas B. et al. (2007). FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*, 46, 32–36.
10. Principi M., Iannone A., Losurdo G. et al. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors. *Inflam. Bowel Dis.*, 24 (7), 1589–1596.
11. Sourianarayanane A., Garg G., Smith T.H. et al. (2013). Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J. Crohn's Colitis*, 7 (8), 279–285.
12. Carr R.M., Patel A., Bownik H. et al. (2017). Intestinal inflammation does not predict nonalcoholic fatty liver disease severity in inflammatory bowel disease patients. *Dig. Dis. Sci.*, 62 (5), 1354–1361.
13. Marchesini G., Day Ch.P., Dufour J.F. et al. (2016). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 64, 1388–1402.
14. Cheng H.Y., Wang H.Y., Chang W.H. et al. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence, influence on age and sex, and relationship with metabolic syndrome and insulin resistance. *Int. J. Gerontol.*, 7 (4), 194–198.
15. Sartini A., Gitto S., Bianchini M. et al. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease phenotypes in patients with inflammatory bowel disease. *Cell Death Dis.*, 9, 87.
16. Charrière G., Cousin B., Arnaud E. et al. (2003). Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J. Biol. Chem.*, 278 (11), 9850–9855.

17. Desreumaux P., Geboes K., Gambiez L. et al. Has the mesenteric tissue an inflammatory role in Crohn's disease? // *Digestion*. 1998. Vol. 59 (3). P. 751–757.
18. Schäffler A., Herfarth H. Creeping fat in Crohn's disease: travelling in a creeper lane of research? // *Gut*. 2005. Vol. 54 (6). P. 742–744.
19. Goh E.C., Jeong Y.Y., Donghee K. et al. Associations between white blood cell count and the development of incidental nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016. Vol. 2016.
20. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г. Гипераммониемия у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность? // *Архивъ внутренней медицины*. 2018. Т. 8 (3). С. 186–193.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Краснер Яков Аркадьевич — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Осипенко Марина Федоровна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Валуйских Екатерина Юрьевна — канд. мед. наук, заведующий терапевтическим отделением ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» (Новосибирск).

Резакова Мария Викторовна — канд. мед. наук, заведующий отделением лучевой диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» (Новосибирск).

Бабич Ксения Аркадьевна — студентка 6-го курса Новосибирского государственного университета, Институт медицины и психологии.

Образец цитирования: Краснер Я.А., Осипенко М.Ф., Валуйских Е.Ю., Резакова М.В., Бабич К.А. Частота и особенности неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 3. С. 63–73.

17. Desreumaux P., Geboes K., Gambiez L. et al. (1998). Has the mesenteric tissue an inflammatory role in Crohn's disease? *Digestion*, 59 (3), 751–757.
18. Schäffler A., Herfarth H. (2005). Creeping fat in Crohn's disease: travelling in a creeper lane of research? *Gut*, 54 (6), 742–744.
19. Goh E.C., Jeong Y.Y., Donghee K. et al. (2016). Associations between white blood cell count and the development of incidental nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016.
20. Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G. (2018). Hyperammonium in patients with pre-cirrhosis stage: clinical reality? *Russ. Archives of Internal Medicine*, 8 (3), 186–193. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Krasner Yakov Arkadyevich — Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Osipenko Marina Fedorovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Valuyskikh Ekaterina Yuryevna — Cand. Sci. (Med.), Head of the Therapeutic Department, State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk).

Rezakova Mariya Viktorovna — Cand. Sci. (Med.), Head of the Radiology Department, State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk).

Babich Ksenya Arkadyevna — 6th-year Student, Novosibirsk State University, Institute of Medicine and Psychology.

Citation example: Krasner Ya.A., Osipenko M.F., Valuyskikh E.Yu., Rezakova M.V., Babich K.A. (2019). Frequency and features of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 63–73.