

# ЧАСТОТА И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Краснер Я. А., Осипенко М. Ф., Мамонтова Е. П., Бикбулатова Е. А.  
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

## INCIDENCE AND FEATURES OF CLINICAL COURSE OF UPPER GASTROINTESTINAL TRACT DISEASES AND METABOLIC SYNDROME IN IBD PATIENTS

Krasner Ya. A., Osipenko M. F., Mamontova E. P., Bikbulatova E. A.  
Novosibirsk State Medical University.

**Краснер Я. А.** — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета

**Осипенко М. Ф.** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета

**Мамонтова Е. П.** — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета

**Бикбулатова Е. А.** — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

**Краснер Яков Аркадьевич**

Krasner Yakov A.  
yakov.krasner@yandex.ru.

### Резюме

**Цель:** проанализировать литературные данные, касающиеся особенностей течения и частоты встречаемости у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) таких сопутствующих патологий, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром и отдельные его компоненты.

**Материалы и методы:** в качестве источников литературы использовались англоязычные базы данных Pubmed и Medscape, также включались сведения из монографий и публикаций в отечественных и зарубежных журналах.

**Результаты:** показана большая частота стеатогепатоза среди пациентов с ВЗК, а также большая частота желчнокаменной у пациентов с болезнью Крона (БК). Описаны факторы риска развития данных сопутствующих заболеваний. Также показана меньшая частота артериальной гипертензии среди больных ВЗК. Продемонстрирована большая частота метаболического синдрома у больных с язвенным колитом по сравнению с пациентами с БК. Показана большая выраженность симптомов гастроэзофагеального рефлюкса у пациентов с ВЗК по сравнению с пациентами с синдромом раздраженного кишечника. В статье рассматриваются возможные патофизиологические основы особенностей течения данных сопутствующих заболеваний у пациентов с ВЗК.

**Заключение:** Проанализирована частота встречаемости и клинические особенности сопутствующих заболеваний верхних отделов ЖКТ при ВЗК. Анализ литературы показал, что на настоящий момент данных о клинических особенностях таких состояний, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и метаболический синдром при ВЗК недостаточно, в связи с чем требуется проведение дополнительных исследований, посвященных данному вопросу.

**Ключевые слова:** Воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона метаболический синдром, артериальная гипертензия, ожирение, стеатогепатоз, ГЭРБ, ЖКБ, сопутствующая патология

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 145 (9): 45–51

### Summary

**The purpose of the review:** to observe prevalence and features of such comorbidities as gastroesophageal reflux disease, nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and it's components in patients with inflammatory bowel diseases (IBD).

**Methods:** as literature sources databases Pubmed and Medscape were used, also data from monographies and Russian and foreign journal publications was included.

**Results:** Higher frequency of steatohepatosis in IBD patients and higher frequency of gallstones in patients with Crohn's disease (CD) are demonstrated. A risk factors of this comorbid diseases are described. Also lower frequency of arterial hypertension among IBD patients was shown. Higher frequency of metabolic syndrome in patients with ulcerous colitis vs. patients with CD was demonstrated. Higher severity of gastroesophageal reflux symptoms in IBD patients vs. patients with irritable bowel syndrome was shown. Article describes possible pathophysiological substrate of this clinical features.

**Conclusion.** Frequency and clinical features of described comorbidities were analyzed. Literature analysis showed a lack of data about clinical features of gastroesophageal reflux disease and metabolic syndrome in IBD patients at this moment, so an additional studies on this subject are necessary.

**Key words:** Inflammatory bowel diseases, ulcerous colitis, Crohn's disease, metabolic syndrome, arterial hypertension, obesity, steatohepatosis, GERD, gallstones, comorbid diseases

Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 145 (9): 45–51

## Введение

В последние десятилетия наблюдается интенсивное развитие высокотехнологичной помощи при различных патологических состояниях, а также увеличение доступности диагностических методов, что неизбежно приводит к увеличению продолжительности жизни, и, как следствие, частоты встречаемости коморбидной патологии, в том числе и у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Для всесторонней оценки состояния больного, страдающего одновременно несколькими заболеваниями, и выбора тактики ведения необходимо учитывать взаимное влияние различных заболеваний. В настоящее время изучение коморбидности выделено в отдельное научное направление. При сочетанной патологии заболевание, имеющееся у определенной когорты пациентов, выделяется в качестве «основного» или «индексного», а другие расцениваются как «второстепенные». Следуя современной парадигме о взаимном влиянии различных патологических состояний важно изучить весь комплекс заболеваний или патологических состояний, имеющих

у пациента, для определения их хронологической или патогенетической взаимосвязи, способности влиять на качество жизни и прогноз.

Не являются исключением и ВЗК. Рост заболеваемости язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) практически во всем мире, тенденция к повышению частоты дебюта данной патологии у пациентов старших возрастных групп, сложность патогенеза, применение большого арсенала лекарственных средств [1] наряду с высокой частотой и «омоложением» такой патологии, как желчнокаменная болезнь (ЖКБ), стеатогепатит, артериальная гипертензия (АГ) и некоторые другие, делает актуальной проблему коморбидности у лиц с ВЗК.

**Цель данной статьи** – проанализировать частоту встречаемости, особенности клинического течения ЖКБ, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), метаболического синдрома (МС) и отдельных его компонентов, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у больных ВЗК по данным имеющейся литературы.

## Материал и методы исследования

В качестве источников литературы для анализа использовались англоязычные базы данных Pubmed, Medscape,

также включались сведения из монографий и публикаций в отечественных и зарубежных журналах.

### ВЗК и ЖКБ

Большое число исследований посвящено особенностям течения и частоте встречаемости ЖКБ среди пациентов, страдающих ВЗК. В исследовании, опубликованном в 2001 году Fraquelli M. и соавторами, на основании детального обследования 330 пациентов с болезнью Крона частота ЖКБ составила 24 %. Этот показатель статистически значимо превышал среднепопуляционные значения ( $p < 0,001$ ). Частота ЖКБ была одинаковой среди мужчин и женщин и не зависела от длительности течения болезни Крона, однако, распространенность была выше в старших возрастных группах и составила 13 % в возрасте до 44 лет, 36 % – в возрасте от 45 до 59 лет и 51 % – у лиц старше 60 лет. Было показано, что ЖКБ чаще встречается у пациентов, перенесших резекцию любого отдела кишечника (34 % против 14 %  $p < 0,001$ ). Была выявлена ассоциация ЖКБ с количеством оперативных вмешательств, а также с локализацией резецированного участка кишки. Так ЖКБ выявлялась у 28 % больных, перенесших одну резекцию кишки и у 53 % у больных, которым резекция выполнялась дважды и более ( $p < 0,001$ ).

Значительно более высокая частота встречаемости ЖКБ выявлена у тех пациентов, которым проводилось оперативное вмешательство в илеоцекальной зоне (OR 4,83, 95 %, CI 2,18–10,7). [2].

Крупное исследование, проведенное в клинике университета Сакко с 1993 по 2000 годы, включало пациентов с подтвержденным диагнозом ЯК или БК. Одним из критериев включения было отсутствие ЖКБ и холецистэктомии в анамнезе на момент постановки диагноза ВЗК. Группу контроля составляли случайно отобранные пациенты в возрасте от 18 до 66 лет с функциональной патологией ЖКТ: синдромом раздраженного кишечника и синдромом диспепсии. Пациентам в исследуемой группе, за 6 месяцев до включения в исследование, выполнялась колоноскопия для уточнения степени активности заболевания, ультразвуковое исследование органов (УЗИ) брюшной полости, на основании которого устанавливался диагноз ЖКБ. Всего в исследование было включено 415 пациентов с БК и 185 с ЯК. Была показана достоверно более высокая частота встречаемости ЖКБ среди пациентов

с БК по сравнению с контрольной группой (14,35 на 1000 человеко-лет и 7,75 на 1000 человеко-лет соответственно,  $p=0,012$ ). Различия в заболеваемости ЖКБ между пациентами, страдающими ЯК и контрольной группой, были статистически не значимы (7,48 на 1000 человеко-лет и 6,06 на 1000 человеко-лет соответственно,  $p=0,38$ ). Была показана и более высокая частота холецистэктомий среди пациентов, страдающих ВЗК: 21,9 % и 15,3 % соответственно у пациентов с БК и ЯК, против 6,4 % в группе контроля.

В результате мультивариативного анализа были выделены следующие факторы, ассоциированные с развитием ЖКБ среди пациентов с БК: поражение илеоцекального отдела (OR. 2.14; 95 % CI 1,02–4,52,  $p<0,05$ ), длительность заболевания более 15 лет (OR, 4.26; 95 % CI 1,64–11,1,  $p<0,05$ ), наличие более трех рецидивов заболевания в анамнезе (OR, 8.07; 95 % CI 1,03–63,3,  $p<0,05$ ), более трех эпизодов применения высоких доз кортикостероидов (OR, 2.23; 95 % CI 1,07–4,62,  $p<0,05$ ), резекция участка подвздошной кишки протяженностью более 30 см (OR, 7.03; 95 % CI 2.56–19.3,  $p<0,05$ ), более 2 эпизодов полного перевода на парентеральное питание в анамнезе (OR, 8.07; 95 % CI 1.03–63.3,  $p<0,05$ ), более трех госпитализаций в анамнезе по поводу ВЗК (OR, 20.7; 95 % CI 4.73–90.5,  $p<0,05$ ), общее число дней госпитализации более 40 по поводу ВЗК (OR, 24.8; 95 % CI 7.14–86.3,  $p<0,05$ ). Такие факторы, как пол, индекс массы тела (ИМТ), препараты, применяемые для терапии основного заболевания, не продемонстрировали статистически значимой связи с развитием ЖКБ. Также не было выявлено статистически значимых факторов риска развития ЖКБ у пациентов с ЯК. [3].

### ВЗК и НАЖБП

Во многих исследованиях ожирение и ассоциированные с ним состояния, такие как НАЖБП, рассматриваются как проявления системного воспалительного процесса. Так, в ходе проспективного исследования, проведенного в 2016 году в Южной Корее Goh E. C. и соавторами, была продемонстрирована взаимосвязь между наличием системного воспалительного процесса и отношением шансов развития в будущем НАЖБП. В исследование были включены более 2000 человек, наблюдавшихся в госпитале Национального Университета Сеула с 2005 по 2010 год. В исследование не включались пациенты, у которых поражение печени могло быть связано со злоупотреблением алкоголем, а также инфицированные вирусом гепатита В и С. Был проанализирован риск развития НАЖБП к 2010 году в зависимости от уровня лейкоцитов в крови у пациента в 2005 году. Мультивариантный регрессионный анализ с поправкой на возраст, ИМТ, наличие АГ показал взаимосвязь между наличием у пациента высокого исходного уровня лейкоцитов в 2005 году и развитием стеатогепатоза в последующем (2010 году) (OR 1.85, 95 % CI 1.10–3.10 для женщин и OR 1.68, 95 % CI, 1.08–2.61 для мужчин,  $P<0.004$ ).

Похожие результаты получены в исследовании, опубликованном в прошлом году в 2016 году в Китае S. Wang и соавторами, в котором изучалась

Другое крупное исследование, проведенное в 2003 году S. Bargiggia и соавторами, показало частоту встречаемости ЖКБ среди пациентов с ЯК и БК. Было включено 511 пациентов с ВЗК (311 с БК и 200 с ЯК), которые регулярно наблюдались в гастроэнтерологическом отделении госпиталя университета «Л. Сакко» в Милане. Всем пациентам проводилось УЗИ органов брюшной полости, по результатам которого определялось наличие ЖКБ. В качестве группы контроля выступали 154 человека – здоровые сотрудники госпиталя, а также пациенты с функциональными заболеваниями ЖКТ, сопоставимые по возрасту и массе тела с группой исследования.

Частота встречаемости ЖКБ в исследуемой группе больных составила 10.9 %: 41 пациент с БК (13.2 %) и 15 пациентов с ЯК (7.5 %), включая семейных пациентов (1.3 %), перенесших холецистэктомию до включения в исследование. У 7 пациентов течение ЖКБ было бессимптомным. ЖКБ в группе контроля была выявлена в 5.5 % случаев. Также подтверждается более высокая частота встречаемости ЖКБ среди пациентов с БК ( $P=0.016$ ), но не среди пациентов с ЯК. Как и в ранее описанных исследованиях, в данной работе была показана ассоциация ЖКБ у больных БК с возрастом пациента (средний возраст больных, не имеющих ЖКБ  $36.9 \pm 13.0$  лет против  $46.5 \pm 16.4$  лет у больных, страдающих БК и ЖКБ), а также ассоциация данной патологии с женским полом ( $P=0.007$ ; OR 2.5; 95 % CI 1.2–5.4) и предшествующим хирургическим лечением ВЗК ( $P=0.004$ ; OR 2.4; 95 % CI 1.2–4.9  $P=0.004$ ). Статистически значимая корреляционная связь между локализацией поражения при БК и наличием ЖКБ отсутствовала [4].

взаимосвязь между уровнем лейкоцитов и риском развития стеатогепатоза у когорты пациентов, находившихся под наблюдением с 2005 по 2011 гг. [5,6].

По результатам вышеупомянутого исследования S. Bargiggia с соавторами [3] была выявлена достоверно более высокая частота встречаемости стеатогепатоза, диагностированного по данным УЗИ органов брюшной полости, среди пациентов с БК и ЯК (39,5 % и 35,5 % соответственно) по сравнению с группой сравнения ( $p<0.001$ ). У 27,3 % пациентов с БК и 24,5 % с ЯК был выявлен стеатогепатоз легкой (небольшое увеличение эхогенности печени) и средней (отсутствие эхосигнала от стенки воротной вены и выраженные различия печени и почек по эхогенности) степеней. У 12,2 % больных БК и у 11 % больных ЯК стеатогепатоз был выраженным. Взаимосвязи между наличием и выраженностью стеатогепатоза и длительностью течения основного заболевания, локализацией поражения и особенностями терапии выявлено не было.

Однозначного понимания патогенетической взаимосвязи между уровнем маркеров воспаления и риском развития стеатогепатоза на данный момент не существует. Одна из гипотез объясняет повышение воспалительных маркеров, таких как уровень лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов и С реактивного протеина влиянием оксидативного стресса, возникающего вследствие

инсулинорезистентности, которая в свою очередь рассматривается как ключевое звено патогенеза развития стеатогепатоза. С данной точки зрения одновременное развитие системной воспалительной реакции и формирование НАЖБП являются следствием инсулинорезистентности. Имеется и альтернативная версия, согласно которой повышение уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкины 1 и 6) и фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ) является первичным по отношению к развитию НАЖБП и инсулинорезистентности. Так или иначе, участие провоспалительных цитокинов в патогенезе НАЖБП является несомненным, что подтверждается целым рядом исследований [7,8,9].

Другим важным фактором в формировании стеатогепатоза у пациентов с ВЗК является действие лекарственных препаратов, применяемых для терапии основного заболевания и прежде всего глюкокортикостероидов. В 2013 году опубликовано исследование, посвященное изучению факторов риска формирования НАЖБП у пациентов с ВЗК. В данном исследовании все больные ВЗК были разделены на 2 группы – с наличием или отсутствием признаков НАЖБП по данным визуализирующих методов исследования. Было показано, что среди пациентов со стеатогепатозом/гепатитом и ВЗК по сравнению с больными НАЖБП без ВЗК более высокая частота встречаемости ожирения (соответственно, 51.3 % против 27.7 %,  $p < 0.001$ ), артериальной гипертензии (27.6 % против 9.2 %,  $p < 0.001$ ) и МС (29.0 % против 9.9 %;  $p = 0.003$ ). Однако, особый интерес представляют результаты, касающиеся ассоциации приема лекарственных препаратов для лечения основного заболевания и с наличием НАЖБП. Среди пациентов, страдающих ВЗК и получающих глюкокортикостероиды, частота НАЖБП была выше, по сравнению с группой лиц, не получающих кортикостероиды (25.0 % против 9.2 %;  $p = 0.002$ ).

Также было выявлено, что 40-дневный курс интенсивной терапии глюкокортикостероидами при тяжелом течении ВЗК приводил к вновь выявленным случаям возникновения неалкогольного стеатоза/стеатогепатита. Среди пациентов без НАЖБП частота применения анти-ФНО- $\alpha$  была выше по сравнению с группой с НАЖБП (29.7 % против 17.1 %;  $p = 0.048$ ). Это может быть связано как с меньшей потребностью пациентов с НАЖБП в данной терапии, так и с возможным протективным свойством анти-ФНО- $\alpha$  в отношении развития стеатогепатоза [10]. Так R. Varbuio с соавторами

### ВЗК и МС

Взаимосвязь между ВЗК и МС исследована в ряде работ в связи с ростом распространенности обоих состояний. В 2008–2009 гг. такое исследование проводилось на базе Токийского Медицинского и Стоматологического Университета N. Masakazu и соавторами. В исследование включались пациенты, страдающие БК или ЯК без хирургического лечения в анамнезе. Кроме сбора медицинского и социального анамнеза, у каждого пациента выполнялось исследование артериального давления в покое, уровня глюкозы сыворотки крови,

в эксперименте на крысах продемонстрировали значительное снижение депонирования липидов в печени при лечении анти-ФНО –  $\alpha$  препаратами ( $p < 0,05$ ) [11].

В другом исследовании также была продемонстрирована важная роль цитокинов в патогенезе стеатогепатоза. В нем принимали участие три группы пациентов: 28 человек – с НАЖБП, 14 – с циррозом печени и 15 здоровых лиц. Диагнозы цирроза печени и НАЖБП были подтверждены гистологически. Было показано, что у пациентов со стеатогепатозом отмечаются достоверно более высокие уровни ФНО –  $\alpha$  ( $p < 0,05$ ), сывороточной гиалуроновой кислоты ( $p < 0,001$ ) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) ( $p < 0,001$ ) [12,13].

Малоизученным остается вопрос роли кишечной микрофлоры в патогенезе стеатогепатоза у пациентов с ВЗК. Исследования на данную тему практически отсутствуют, тем не менее, весьма вероятно, что качественные и количественные изменения микробиоты при ВЗК вносят свой вклад в развитие стеатогепатоза. Так ряд исследований демонстрируют, что кишечная микрофлора оказывает влияние на чувствительность тканей к инсулину, а также модифицирует системный воспалительный ответ. К сожалению, объективно оценить значимость данного влияния достаточно сложно из-за большого разнообразия состава микробиоты у разных индивидуумов, а также технических сложностей при выделении культур микроорганизмов. Многие исследования, посвященные данному вопросу, построены по принципу влияния про- и пребиотиков на различные показатели углеводного обмена, печеночные показатели, а также уровни про- и противовоспалительных цитокинов [14].

В одной из работ изучалось влияние пребиотика олигофруктозы на течение стеатогепатоза в сравнении с плацебо. В результате было показано статистически значимое снижение уровня трансаминаз и инсулина крови у больных, получавших пребиотик [15].

Другое исследование с похожим дизайном также показало достоверно большее снижение уровня глюкозы натощак, триглицеридов и провоспалительных цитокинов в группе пациентов, получавших пробиотик по сравнению с плацебо [16].

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

гликированного гемоглобина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов. Диагноз МС устанавливался при наличии хотя бы трех из перечисленных критериев: окружность талии  $> 80$  см у женщин и  $> 90$  см у мужчин, повышенный уровень триглицеридов ( $> 150$  мг/дл) (или прием медикаментов, снижающих уровень триглицеридов), уровень ЛПВП менее 50 мг/дл у женщин и менее 40 мг/дл у мужчин (или прием препаратов, корректирующих уровень ЛПВП), уровень

артериального давления более 130/85 мм рт. ст., или прием антигипертензивных препаратов, а также уровень глюкозы натощак более 100 мг/дл (или прием сахароснижающих препаратов). Всего в исследование было включено 102 пациента (74 с ЯК и 28 с БК). Частота встречаемости МС среди пациентов, страдающих ВЗК, составила 18,6%. При этом среди пациентов с ЯК распространенность МС составила 23%, а среди пациентов с БК – 7,1% (OR=3,88, 95% CI 0.83–18.02. P=0,089). Также было показано отсутствие зависимости между проводимым лечением, полом, длительностью заболевания, социальным анамнезом, курением, употреблением алкоголя и наличием МС у больных ВЗК. Мультивариативный анализ установил взаимосвязь между возрастом пациентов с ВЗК, и наличием МС (OR=1,064, CI=1,017–1.114, p<0,05)[17].

Существует ряд исследований, посвященных одному из компонентов МС – ожирения на течение ВЗК. Так метаанализ, включающий 7 исследований, показал, что пациенты с ожирением достоверно реже подвергаются хирургическому лечению по поводу осложнений ВЗК, а также реже нуждаются в терапии кортикостероидами по сравнению с пациентами без ожирения. Тем не менее, не было выявлено достоверных различий в группах исследования в частоте использования анти-ФНО- $\alpha$  препаратов и цитостатиков, а также в частоте перианальных поражений [18].

Встречаются единичные исследования об особенностях течения артериальной гипертензии у пациентов с ВЗК. При изучении частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с ВЗК

## ВЗК и ГЭРБ

В настоящее время имеются лишь единичные исследования, касающиеся особенностей течения ГЭРБ у больных ВЗК. Так было показано, что одним из звеньев развития ГЭРБ является повышение проницаемости слизистой оболочки пищевода. С одной стороны длительное воздействие агрессивного рефлюктата само по себе приводит к снижению барьерной функции пищеводного эпителия [24, 25], а с другой стороны в патогенезе ГЭРБ имеют значение первичные нарушения устойчивости слизистой к действию агрессивной среды, обусловленные снижением экспрессии генов интегринов в эпителиоцитах. В одном из исследований P.W. Weijenberg с соавторами продемонстрирована отрицательная корреляционная связь между барьерной функцией пищеводного эпителия и уровнем экспрессии гена белка филагрина, отвечающего за эпителиальную проницаемость. Взаимосвязи между эндоскопически позитивной формой ГЭРБ и уровнем экспрессии филагрина и некоторых других белков выявлено не было. Однако, отмечалась тенденция к снижению экспрессии гена клаудина-2 у пациентов с эндоскопически позитивной ГЭРБ по сравнению с пациентами с эндоскопически-негативной формой заболевания (p = 0,08). Кроме этого, в данной работе и ряде других исследований показана обратная зависимость между целостностью слизистой пищевода и чувствительностью к рефлюксу [26, 27].

A.J. Yagur и соавторами сравнивалась группа из 356 больных ВЗК с 712 пациентами, не имеющими данного заболевания. Обе группы были сопоставимы по возрастному и половому составу. Было выявлено, что среди пациентов с ВЗК частота сердечно-сосудистых событий выше при меньшей встречаемости традиционных факторов риска. Так частота встречаемости артериальной гипертензии в группе ВЗК была достоверно ниже, чем в контрольной группе (20.51% против 39.04% соответственно, p<0,01) [19].

Актуальным является вопрос о влиянии гипотензивных препаратов, на течение ВЗК. Проводилось исследование, показавшее антифибротический эффект каптоприла при экспериментальном колите у мышей [20]. В работе R. Jaszewski с соавторами показано повышение уровня ангиотензинов –1 и –2 в слизистой оболочке кишечника у пациентов с БК [21]. Интересные данные были получены в эксперименте на мышах, проведенном K. Nişoçuk и соавторами. Ими было показано, что блокаторы рецепторов ангиотензина значительно увеличивают высоту ворсинок и глубину крипт слизистой кишечника, а также уменьшают апоптоз эпителиальных клеток, но практически не влияют на их пролиферацию. Кроме этого лечение лозартаном было ассоциировано со снижением экспрессии ФНО –  $\alpha$  после резекции тонкой кишки [22].

Тем не менее, на данный момент отсутствуют клинические исследования, отражающие влияние гипотензивных препаратов на течение ВЗК, поэтому данный вопрос требует дальнейшего детального изучения [23].

Интересно, что в слизистой кишечника также происходит экспрессия белка филагрина, где он также определяет эпителиальную проницаемость. Не исключено, что нарушение экспрессии данного белка может быть ассоциировано с ВЗК, поскольку нарушение проницаемости кишечной стенки является одним из звеньев патогенеза этой патологии.

На настоящий момент проведено всего лишь несколько исследований, посвященных влиянию филагрина на течение ВЗК. Взаимосвязи между наличием мутаций гена филагрина и наличием ВЗК выявлено не было. Однако фактический уровень экспрессии данного белка при ВЗК не изучался, поэтому однозначно судить о его роли в патогенезе ВЗК на данный момент нельзя [28, 29].

Существует множество других белков со схожей функцией, клиническое значение которых до сих пор не оценено. Поэтому нельзя исключить, что заболевания, связанные с нарушением эпителиального барьера, такие как ГЭРБ и ВЗК ассоциированы друг с другом и формируют своеобразный перекрест. Подобная взаимосвязь уже была продемонстрирована ранее на примере ВЗК и атопических состояний [30, 31, 32, 33, 34].

В некоторых исследованиях изучались клинические особенности гастроэзофагеального рефлюкса у больных ВЗК в сравнении с различными функциональными расстройствами ЖКТ. Была показана достоверно большая выраженность симптомов гастроэзофагеального рефлюкса у пациентов

с синдромом раздраженного кишечника, по сравнению с больными с ВЗК. Выраженность симптомов оценивалась при помощи специализированной шкалы PROMIS [35].

В другом исследовании оценивалось влияние симптомов рефлюкса на качество жизни пациентов с ВЗК. Barratt S. M. и соавторами было показано, что тяжесть симптомов рефлюкса ассоциирована

со снижением качества жизни, оцениваемого по шкале SF-36. Также было продемонстрировано повышение уровня тревоги и депрессии, оцениваемого с помощью шкалы HADS у пациентов с высокой интенсивностью рефлюкса. Из единичных работ следует, что симптомы гастроэзофагеального рефлюкса значительно ухудшают качество жизни у пациентов с ВЗК [36].

## Заключение

Таким образом, несмотря на многочисленные попытки выявить ассоциации ВЗК с другими заболеваниями и патологическими состояниями, в данной области остается большое количество неизученных аспектов. В настоящее время нельзя определенно утверждать, какое взаимное влияние оказывают ВЗК и сопутствующая часто встречающаяся в популяции патология. Изучение данного

вопроса имеет большую научную и вне сомнения практическую ценность, поскольку проблема коморбидности определяет особенности в подходах к лечению, тактике ведения и наблюдения больного. Мультидисциплинарный подход к больным ВЗК с сопутствующими заболеваниями остается актуальным и нуждается в дальнейшем детальном изучении.

## Литература

1. Del Val J. H. J. H. Old-age inflammatory bowel disease onset: A different problem? *World journal of gastroenterology*, 2011, vol. 17, no. 22, pp. 2734–2739.
2. Fraquelli M., Losco A., Visentin S., Cesana B. M. et al. Gallstone disease and related risk factors in patients with Crohn disease: analysis of 330 consecutive cases. *Archives of Internal Medicine*, 2001, vol. 161, pp. 2201–2204.
3. Parente F., Pastore L., Bargiggia S., Cucino C. et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology*, 2007, vol. 45, no. 5, pp. 1267–1274.
4. Bargiggia S. I., Maconi G., Elli M., Molteni P., et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2003, vol.36, no.5, pp. 417–420.
5. Goh E. C., Jeong Y. Y., Donghee K., Min-Sun K., et al. Associations between White Blood Cell Count and the Development of Incidental Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology Research and Practice*. 2016, vol.2016
6. Wang S., Zhang C., Zhang G., Yuan Z. et al. Association between white blood cell count and non-alcoholic fatty liver disease in urban Han Chinese: a prospective cohort study. *British Medical Journal Open*, 2016, vol.6
7. Tilg H., Moschen A. R. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2008, vol. 19, no. 10, P. 371–379.
8. S. Stojavljević, M. G. Palčić, L. V. Jukić, L. S. Duvnjak et al. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, vol. 20, no. 48, pp.18070–18091.
9. Bahcecioglu I. H., Yalniz M., Ataseven H., Ilhan N. et al. Levels of serum hyaluronic acid, TNF-alpha and IL-8 in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatogastroenterology*, 2005, vol. 52, pp.1549–1553.
10. Sourianarayanan A., Garg G., Smith T. H., Butt M. I. et al. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's Colitis*. 2013, vol. 7, pp. 279–285.
11. Barbuio R., Milanski M., Bertolo M. B., Saad M. J. et al. Infliximab reverses steatosis and improves insulin signal transduction in liver of rats fed a high-fat diet. *Journal of endocrinology*, 2007, vol. 194, pp.539–550.
12. Bahcecioglu I. H., Yalniz M., Ataseven H., Ilhan N. et al. Levels of serum hyaluronic acid, TNF-alpha and IL-8 in patients with nonalcoholic steatohepatitis.
13. Chao C. Y., Battat R., Al Houry A., Sophie R. et al. Co-existence of nonalcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: a review article. *World Journal of Gastroenterology*. 2016, vol. 22, pp. 7727–7734
14. Malaguarnera M., Vacante M., Antic T., Giordano M. et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 2012, vol. 57, pp.545–553
15. Daubioul C., Horsmans Y., Lambert P., Danse E. et al. Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: Results of a pilot study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2005, vol. 59, pp. 723–726.
16. Mofidi F., Poustchi H., Yari Z., Nourinayyer B. et al. Synbiotic supplementation in lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *British Journal of Nutrition*, 2017, vol. 117, no.5, pp. 662–668
17. Masakazu N., Sea B. H., Teruji T., Ryuichi O. et al. Prevalence of metabolic syndrome is comparable between inflammatory bowel disease patients and the general population. *Journal of Gastroenterology*, 2010, vol. 45, pp.1008–1013
18. Hu Q., Ren J., Li G., Wu X et al. The Impact of Obesity on the Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Medical science monitor*, 2017, vol. 29, no. 23, pp. 2599–2606.
19. Yarur A. J., Deshpande A. R., Pechman D. M., Tamariz L. et al. Inflammatory Bowel Disease Is Associated With an Increased Incidence of Cardiovascular Events, *American Journal of Gastroenterology*, 2011, vol. 106, pp. 741–747
20. Wengrower D. Zanninelli G., Pappo O., Latella G. et al. Prevention of fibrosis in experimental colitis by captopril: the role of TGF-β1. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2004, vol. 10, pp. 536–545.
21. Jaszewski R. Tolia V., Ehrinpreis M. N., Bodzin J. H. et al. Increased colonic mucosal angiotensin I and II concentrations in Crohn's colitis. *Gastroenterology*, 1990, vol. 98, pp. 1543–1548.
22. Hiroyuki K., Yang H., Emir Q. H., Teitelbaum D. The role of Angiotensin II type 1a receptor on intestinal epithelial

- cells following small bowel resection in a mouse model, *Pediatric Surgery International*, 2008, vol. 24, no.12, pp.1279–1286
23. Singh S., Kullo I.J., Pardi D.S., Loftus E. V. Jr. et al. Epidemiology, risk factors and management of cardiovascular diseases in IBD. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2015, vol. 12, no. 1, pp.26–35
  24. Farré R., Fornari F., Blondeau K., Vieth M., et al. Acid and weakly acidic solutions impair mucosal integrity of distal exposed and proximal non-exposed human oesophagus. *Gut*, 2010, vol. 59, p.164–169.
  25. Woodland P., Lee C., Duraysami Y., Farré R. et al. Assessment and protection of esophageal mucosal integrity in patients with heartburn without esophagitis. *American Journal of Gastroenterology*, 2013, vol. 108, pp.535–543.
  26. Weijenborg P.W., André J., Smout P.M., Caroline V. et al. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2014, vol. 307, no. 3, pp. 323–329.
  27. Woodland P., Sifrim D. Esophageal mucosal integrity in nonerosive reflux disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2014, vol. 48, pp.6–12.
  28. J.P. Thyssen, H.I. Maibach. *Filaggrin*. Springer, 2014 – P. 329
  29. Van Limbergen J., Russell R. K., Nimmo E. R., Zhao Y. et al. Filaggrin loss-of-function variants are associated with atopic comorbidity in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 2009, vol. 10, pp. 1492–1498.
  30. Galli S.J., Tsai M., Piliponsky A. M. The development of allergic inflammation. *Nature*, 2008, vol. 454, pp. 445–454.
  31. Hobbs E.A., Van Limbergen J.E., Russell R. K., Nimmo E. et al. A detailed investigation into-epidemiological risk factors for childhood onset inflammatory bowel disease in Scotland. *Gut*, 2008, vol. 57, pp.150–151.
  32. Bernstein C.N, Wajda A., Blanchard J.F. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005, vol. 129, pp. 827–836.
  33. Feeney M.A., Murphy F., Clegg A. J., Frank et al. A case-control study of childhood environmental risk factors for the development of inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2002, vol. 14, pp. 529–534.
  34. Gilat T., Hachohen D., Lilos P., Langman M. J. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1987, vol. 22, pp. 1009–1024
  35. Lee A.D., Spiegel B. M., Hays R. D., Melmed G. Y. et al. Gastrointestinal symptom severity in irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease and the general population. *Neurogastroenterology & Motility*, 2017, vol. 29, no. 5.
  36. Barratt S. M., Leeds J. S., Robinson K., Shah P. J., Lobo A. J., McAlindon M.E., Sanders D. S. Reflux and irritable bowel syndrome are negative predictors of quality of life in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2011, vol. 23, no. 2, pp. 159–165.