

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТОЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Краснер Я. А., Осипенко М. Ф.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Новосибирск, Россия)

FACTORS, ASSOCIATED WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATOSIS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Krasner Ya. A., Osipenko M. F.

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia (FSBEI HE NSMU MOH Russia) (630091, Novosibirsk, Russia)

Для цитирования: Краснер Я. А., Осипенко М. Ф. Факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;155(7): 57–61.

For citation: Krasner Ya. A., Osipenko M. F. Factors, associated with nonalcoholic steatohepatosis in patients with inflammatory bowel diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;155(7): 57–61.

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

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

Krasner Ya. A. — Assistant of chair of propedeutics of internal diseases

Osipenko M. F. — prof., head of chair of propedeutics of internal diseases

Краснер Яков Аркадьевич

Krasner Yakov A.

yakov.krasner@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Выявить факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом у пациентов с язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК).

Материалы и методы. В исследовании участвовало 47 пациентов с диагнозом язвенного колита (ЯК) или болезни Крона (БК) в возрасте от 24 до 64 лет. Диагноз неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита устанавливался по данным ультразвукового исследования печени. В исследование не включались лица, злоупотребляющие алкоголем, а также имеющие вирусный и аутоиммунный гепатит.

Результаты. У пациентов с БК была выявлена достоверная ассоциация между уровнем тромбоцитов и наличием неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита (медиана уровня тромбоцитов $287 \times 10^9/\text{л}$, $[192 \times 10^9/\text{л}; 420 \times 10^9/\text{л}]$ у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом и $250 \times 109/\text{л}$, $[180 \times 10^9/\text{л}; 379 \times 109/\text{л}]$ у пациентов без неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита, $p = 0,01$). Достоверных отличий по индексу массы тела (ИМТ) и возрасту между группами с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом и без неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита среди пациентов с БК выявлено не было. Между пациентами в группе ЯК с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом и без неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита, были выявлены достоверные различия по ИМТ (медиана ИМТ $28,7 \text{ кг/м}^2$ $[26,2 \text{ кг/м}^2; 32,7 \text{ кг/м}^2]$ и $20,9 \text{ кг/м}^2$ $[18,4 \text{ кг/м}^2; 22,7 \text{ кг/м}^2]$ соответственно, $p = 0,03$), средней частоте госпитализаций ($1,53$ госпитализаций/год $[0,1 \text{ госпитализаций/год}; 2,92 \text{ госпитализаций/год}]$ и $0,83$ госпитализаций/год, $[0,36 \text{ госпитализаций/год}; 1,46 \text{ госпитализаций/год}]$ соответственно, $p = 0,025$) и возрасту (медиана возраста $59,5$ года, $[48 \text{ года}; 62 \text{ года}]$, и 28 лет $[25 \text{ года}; 35 \text{ года}]$ соответственно, $p = 0,001$).

Заключение. Для пациентов с БК фактором, ассоциированным со стеатогепатозом является уровень тромбоцитов. При ЯК имеется ассоциация стеатогепатоза с высокой частотой госпитализаций, а также ИМТ и возрастом.

Ключевые слова: Воспалительные заболевания кишечника, стеатогепатоз, индекс массы тела, тромбоциты

Summary

Purpose. To identify the factors associated with nonalcoholic steatohepatosis/steatohepatitis in patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD).

Materials and methods. The study involved 47 patients diagnosed with ulcerative colitis (UC) or Crohn's disease (CD) aged 24 to 64 years. The diagnosis of steatohepatosis/steatohepatitis was estimated according to the data of ultrasound diagnostic of liver. The study did not include alcohol abusers, as well as patients with viral and autoimmune hepatitis.

Results. Patients with CD had a reliable association between platelet count and the presence of nonalcoholic steatohepatosis/steatohepatitis (median platelet count $287 \times 10^9/L$, [$192 \times 10^9/L$; $420 \times 10^9/L$] in patients with nonalcoholic steatohepatosis/steatohepatitis and $250 \times 10^9/L$, [$180 \times 10^9/L$; $379 \times 10^9/L$] in patients without nonalcoholic steatohepatosis/steatohepatitis, $p = 0.01$). There were no significant differences in the body mass index (BMI) and age between the groups with nonalcoholic steatohepatosis/steatohepatitis and without nonalcoholic steatohepatosis/steatohepatitis among the patients with CD. Between patients in the UC group with and without nonalcoholic steatohepatosis/steatohepatitis, significant differences were found in the BMI (median BMI $28,7 \text{ kg/m}^2$ [$26,2 \text{ kg/m}^2$; $32,7 \text{ kg/m}^2$] and $20,9 \text{ kg/m}^2$ [$18,4 \text{ kg/m}^2$; $22,7 \text{ kg/m}^2$], respectively, $p = 0.03$), mean hospitalization rates (1,53 hospitalizations/year, [0,1 hospitalizations/year; 2,92 hospitalizations/year] and 0,83 hospitalizations/year, [0,36 hospitalizations/year; 1,46 hospitalizations/year] respectively, $p = 0,025$) and age (median age 55,3 years [48 years; 62 years], and 30,4 years, [25 years; 35 years], respectively, $p = 0,001$).

Conclusion. In patients with a CD factor associated with nonalcoholic steatohepatosis/steatohepatitis is the platelet count. In the case of the UC, steatohepatosis is associated with a high rate of hospitalization, BMI, and age.

Key words: Inflammatory bowel diseases, steatohepatosis, body mass index, platelets

Введение

Неалкогольный стеатогепатоз/стеатогепатит является одним из распространенных патологических состояний печени. По разным данным патология выявляется у 17–46% населения западных стран [1]. В России к 2014 году распространенность неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита составляла 37,3% согласно данным популяционного исследования DIREG-2 [2]. В качестве факторов, ассоциированных с наличием неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита, традиционно указываются ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, метаболический синдром, а также различные другие этиологические факторы могут приводить к формированию данного синдрома. Среди пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) перечисленные «традиционные» факторы риска встречаются реже, однако при этом частота неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита

в этой группе больных остается высокой. По данным S. Bargiggia среди пациентов с болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК) частота неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита составляет 39,5% и 35,5% соответственно [3].

В развитии неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у больных ВЗК могут принимать участие различные патогенетические факторы, такие как хроническое воспаление, метаболические расстройства, синдром мальабсорбции, действие лекарственных препаратов [2,4,5]. В связи с этим существенный интерес представляет поиск новых факторов, ассоциированных с наличием неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у больных ВЗК. Цель исследования – выявление факторов, ассоциированных с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом у пациентов с ВЗК для улучшения подходов к диагностике и лечению данного состояния.

Материалы и методы

В исследование было включено 47 пациентов с диагнозом ВЗК в возрасте от 24 до 64 лет, состоящих в регистре воспалительных заболеваний кишечника ФГБОУ ВО Новосибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения РФ и НИИ Физиологии и фундаментальной медицины РАН («Регистр хронических воспалительных заболеваний кишечника», свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017620133, дата регистрации 03.02.2017). Диагноз ВЗК устанавливался в соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита 2017 г. и Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона 2017 г. [6,7].

Всем пациентам выполнялось клиническое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза для определения длительности заболевания, особенностей его клинического течения, измерение роста, окружности талии, и массы тела, исследование пульса

и артериального давления, а также ряд лабораторных и инструментальных исследований: общий анализ крови, оценка уровня трансаминаз (аланиновая и аспарагиновая), гамма-глутамилтрансфераза ГГТП, билирубин, мочевины, креатинина, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Также учитывались показатели липидного обмена (уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотностей), в случае, если они оценивались не ранее, чем за 6 месяцев до включения в исследование. Абдоминальное ожирение констатировалось при окружности талии более 102 см у мужчин и 88 см у женщин [8]. Все пациенты заполняли опросник AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) для выявления лиц, злоупотребляющих алкоголем, а также проводилось обследование для исключения иных факторов, вызывающих поражение печени (исследование на HCV и HBV инфекцию, тесты на аутоиммунный гепатит, обмен железа и меди).

Наличие стеатоза устанавливалось на основании данных УЗИ органов брюшной полости в соответствии с рекомендациями Российского общества по изучению печени от 2015 г. 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.

При повышении уровня маркеров цитолиза, отрицательных серологических маркерах вирусных гепатитов и отсутствии злоупотребления алкоголем в анамнезе устанавливался неалкогольный стеатогепатит.

В исследование не включались пациенты с установленными диагнозами вирусного и аутоиммунного гепатита, алкогольной болезни печени.

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета программ Statistica 12.0. Использовались непараметрические методы статистического анализа, поскольку распределение исходных данных не соответствовало критериям нормальности.

Результаты и их обсуждение

Неалкогольный стеатогепатоз/стеатогепатит был выявлен у 11 из 27 (40%) больных с ЯК и у 11 из 20 (55%) пациентов с БК. Среди пациентов с ЯК и неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом мужчины составляли 72% (8 из 11 человек), женщины – 28%. В группе пациентов с БК неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом – мужчины составляли 36% (4 из 11 человек), женщины – 64%. Стеатогепатит был выявлен у 4 больных (8%).

Была оценена ассоциация неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита с некоторыми компонентами метаболического синдрома. Так абдоминальное ожирение было выявлено у 3(11%) пациентов с ЯК и у 3(15%) пациентов с БК. При этом у всех пациентов с абдоминальным ожирением отмечались ультразвуковые признаки стеатогепатоза/стеатогепатита. ИМТ ≥ 25 кг/м² являлся фактором риска неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита в этой группе больных (OR29.2, 95% CI 3.4–247.7). По данным анамнеза артериальная гипертензия (АГ) была выявлена у 7(26%) пациентов с ЯК и у 8(40%) пациентов с БК. При этом у пациентов с АГ и ЯК неалкогольный стеатогепатоз/стеатогепатит выявлялся достоверно чаще, чем у пациентов без АГ (у 85% и 26% больных соответственно, $p=0,0002$; OR16,8, 95% CI 1,6–176,2). У пациентов с БК таких различий не наблюдалось. Нарушения углеводного обмена были выявлены у 2(7%) пациентов с ЯК и у 2(10%) пациентов с БК. Достоверной взаимосвязи неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита с абдоминальным ожирением и нарушениями углеводного обмена выявлено не было, что, вероятно, связано с незначительным числом таких пациентов в выборке.

В ходе анализа клинических и лабораторных показателей не было найдено статистически значимой взаимосвязи между наличием неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита и уровнем гемоглобина, СОЭ, лейкоцитов, длительностью заболевания, количеством курсов лечения глюкокортикостероидами, а также наличием и интенсивностью снижения массы тела в анамнезе.

У пациентов с БК была выявлена достоверная взаимосвязь между уровнем тромбоцитов на момент обследования и наличием неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита (медиана уровня тромбоцитов $287 \times 10^9/\text{л}$, $[192 \times 10^9/\text{л}; 420 \times 10^9/\text{л}]$ у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом и $250 \times 10^9/\text{л}$ $[180 \times 10^9/\text{л}; 379 \times 10^9/\text{л}]$ у пациентов с ВЗК без неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита, $p = 0,01$). При этом у пациентов с БК не было выявлено достоверных отличий по индексу массы тела (ИМТ) и возрасту между группами с и без неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита (таб.1).

У пациентов с ЯК не было статистически значимых различий в уровнях лейкоцитов, СОЭ, тромбоцитов и гемоглобина между больными с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом и без неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита, при этом были выявлены достоверные различия по ИМТ (медиана ИМТ $28,7$ кг/м², $[26,2$ кг/м²; $32,7$ кг/м²] в группе с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом и $20,9$ кг/м², $[18,4$ кг/м²; $22,7$ кг/м²] в группе без неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита, $p = 0,03$), частоте госпитализаций (средняя частота госпитализаций $1,53$ госпитализаций/год, $[0,1$ госпитализаций/год; $2,92$ госпитализаций/год] в группе с неалкогольным стеатогепатозом/

Показатели	Неалкогольный стеатогепатоз/ стеатогепатит	Без неалкогольного стеатогепатоза/ стеатогепатита	Значение Р
Медиана текущего уровень гемоглобина (г/л)	108 [95,5–121]	93,5 [71–123]	0,64
Медиана текущей СОЭ (мм/ч)	26 [10–31]	7 [2–20]	0,19
Медиана текущего уровня лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	9,4 [4–13,6]	8,3 [5,8–13,1]	0,87
Медиана текущего уровня тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	287 [192–420]	250 [180–379]	0,018
Медиана возраста (лет)	47,0 [32–53]	31,0 [26–47]	0,22
Средняя частота госпитализаций (количество госпитализаций в год)	0,76 [0,25–1]	1,05 [0,36–1,46]	0,95
Медиана количества курсов стероидов	1,0 [0–2]	1,0 [0–2]	0,96
Медиана индекса массы тела (кг/м ²)	24,1 [20–29,7]	19,9 [18,6–21,0]	0,48
Медиана длительности заболевания (годы)	3,15 [2,5–15,8]	7,5 [3,3–11,7]	0,67
Медиана интенсивности снижения массы тела (кг/сутки)	0,161 [0–0,2]	0,067 [0–0,2]	0,67
Медиана длительности применения АСК (дни)	285 [18–1360]	370 [172–2750]	0,96

Таблица 1

Клинические и лабораторные показатели у пациентов с БК с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом и без неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита (в скобках указан межквартильный размах).

Таблица 2

Клинические и лабораторные показатели у пациентов с ЯК с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом и без неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита (в скобках указан межквартильный размах)

	Неалкогольный стеатогепатоз/ стеатогепатит	Без неалкогольного стеатогепатоза/ стеатогепатита	Значение Р
Медиана текущего уровень гемоглобина (г/л)	130,5 [116–137]	126,0 [117–133]	0,08
Медиана текущей СОЭ (мм/ч)	15 [4–38]	11 [5–19]	0,48
Медиана текущего уровня лейкоцитов (*10 ⁹ /л)	9,2 [4,6–11,9]	7,8 [6,14–11,2]	0,48
Медиана текущего уровня тромбоцитов (*10 ⁹ /л)	293 [247–310]	252 [211–262]	0,7
Медиана возраста (лет)	59,5 [48–62]	28,0 [25–35]	0,001
Средняя частота госпитализаций (количество госпитализаций в год)	1,53 [0,1–2,92]	0,83 [0,36–1,46]	0,025
Медиана количества курсов стероидов	0,5 [0–2]	1,0 [0–2]	0,39
Медиана индекса массы тела (кг/м ²)	28,7 [26,2–32,7]	20,9 [18,4–22,7]	0,03
Медиана длительности заболевания (годы)	5,6 [0,36–12,9]	3,5 [1,7–7,5]	0,6
Медиана интенсивности снижения массы тела (кг/сутки)	0,01 [0,01–0,04]	0,073 [0–0,26]	0,12
Медиана длительности применения АСК (дни)	780 [67–1315]	790 [78–1364]	0,11

стеатогепатитом и 0,83 госпитализаций/год, [0,36 госпитализаций/год; 1,46 госпитализаций/год] в группе без неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита $p = 0,025$ и возрасту (медиана возраста 59,5 года, [48 года; 62 года] в группе с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом и 28 лет, [25 года; 35 года] в группе без неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита, ($p = 0,001$). (таб.2)

Таким образом, у больных ЯК неалкогольный стеатогепатоз/стеатогепатит был ассоциирован с большим возрастом и более высоким уровнем ИМТ, то есть с традиционно рассматриваемыми факторами риска развития неалкогольной жировой болезни печени [9,10].

Наличие ассоциации между неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом и высокой частотой госпитализаций по поводу основного заболевания, вероятно, отражает взаимосвязь между изменениями печени и частотой обострений ЯК и соответственно неблагоприятным течением болезни. На данный момент невозможно утверждать однозначно – обусловлено ли это явление хроническим системным воспалительным процессом или связано с метаболическими нарушениями. Существует несколько работ, в которых продемонстрирована ассоциация между повышенным уровнем лейкоцитов и риском развития неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита [11,12].

При большей частоте неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у пациентов с БК по сравнению

с больными ЯК у первых не было выявлено значимой взаимосвязи неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита с традиционными факторами риска. Это может свидетельствовать о том, что механизм развития неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у этой группы больных носит иной характер. Возможно, определенную роль в развитии изменений печени при БК играют разнообразные цитокины, в том числе провоспалительные. Так существуют работы, демонстрирующие существенную роль фактора некроза опухолей альфа (ФНОα) [13,14].

Также о важной роли цитокинов в патогенезе неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у пациентов с ВЗК косвенно говорит более высокая частота этой патологии у больных ВЗК, не получавших антицитокиновую терапию [15].

В этом контексте наличие ассоциации между неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом и количеством тромбоцитов заслуживает дальнейшего изучения. Не исключено, что тромбоцитарные цитокины имеют важное значение в патогенезе неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита. Существует ряд исследований, демонстрирующих связь степени тромбоцитарной активации и уровня тромбоцитов с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом, а также другими состояниями, тесно связанными с инсулинорезистентностью, в том числе с метаболическим синдромом [16–19].

Выводы

Таким образом, была продемонстрирована высокая частота неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у пациентов с ВЗК: 27% для больных ЯК и 55% у пациентов с БК. Были выявлены различия в клинических и лабораторных факторах, ассоциированных с неалкогольным стеатогепатозом/

стеатогепатитом у пациентов с ЯК и БК. Для пациентов с БК таким фактором является уровень тромбоцитов, тогда как при ЯК имеется ассоциация с более высоким ИМТ, артериальной гипертензией, возрастом и большей частотой госпитализаций.

Литература | Reference

1. Marchesini G., Day C. P., Dufour J. F. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*, 2016, vol. 64, pp. 1388–1402.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Гепатология*, 2016, № 6, с. 31–41.
Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Maev I. V. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2016; 25(6):31–41
3. Bargiggia S., Maconi G., Elli M., 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.
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Гепатология*, 2016, № 2, с. 24–42.
V. T. Ivashkin, M. V. Mayevskaya, Ch. S. Pavlov, Tikhonov I. N., Ye. N. Shirokova, A. O. Buyeverov, O. M. Drapkina, Yu. O. Shulpekova, V. V. Tsukanov, S. N. Mammayev, I. V. Mayev, L. K. Palgova. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2016;26(2):24–42.
5. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Кравчук Ю.А. и соавт. Новые подходы к лечению хронического системного воспаления и синдрома инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Русский медицинский журнал*, 2011, № 5(19), с. 298–305
Grinevich V. B., Sas E. I., Kravchuk Y. A. et al. Novyye podkhody k lecheniyu khronicheskogo sistemnogo vospaleniya i sindroma insulinorezistentnosti u bol'nykh nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni [New approaches to the treatment of chronic systemic inflammation and insulin resistance syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal – Russian Medical Journal*. 2011;5(19):298–305.
6. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и соавт. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*, 2017, № 1, с. 6–30.
Ivashkin V. T., Shelygin Yu. A., Khalif I. L. et al. Clinical guide of russian association of gastroenterology and russian Association of coloproctology on diagnostics and treatment of Ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2017;59(1):6–30.
7. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и соавт. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*, 2017, № 2, с. 7–29.
8. Grundy S. M., Becker D., Clark L. T. et al. Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002, vol.106, no. 25, pp. 3143–3421.
9. Gan L., Chitturi S., Farrell G. C. Mechanisms and implications of age-related changes in the liver: nonalcoholic fatty liver disease in the elderly. *Current Gerontology Geriatrics Research*, 2011, vol. 2011, pp. 11–13.
10. Deng H., Dai Y., Lu H., et al. Analysis of the correlation between non-alcoholic fatty liver disease and bone metabolism indicators in healthy middle-aged men. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2018, vol. 22, no. 5, pp. 1457–1462.
11. 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. *Gastroenterology Research and Practice*. 2016, vol. 2016, pp. 1–6.
12. 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, no. 6, pp. 1–7.
13. Bahcecioglu I. H., Yalniz M., Ataseven H., et al. Levels of serum hyaluronic acid, TNF-alpha and IL-8 in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatogastroenterology*, 2005, vol. 52, pp. 1549–1553.
14. Chao C. Y., Battat R., Al Khoury A., 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
15. Sourianarayanan A., Garg G., Smith T. H., et al. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *Journal Crohns Colitis*, 2013, vol. 7, pp. 279–285.
16. Gasparian A. Y., Ayvazyan L., Mikhailidis D. P., et al. Mean platelet volume: A link between thrombosis and inflammation? *Current Pharmaceutical Design*, 2011, no. 17, pp. 47–58
17. Celikbilek M., Gürsoy S., Deniz K., et al. Mean platelet volume in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Platelets*, 2013, vol. 24, no. 3, pp. 194–199.
18. Ahmadzadeh J., Mansorian B., Attari M. M. et al. The association between hematological parameters and metabolic syndrome in Iranian men: A single center large-scale study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2018, vol. 12, no. 1, pp. 17–21.
19. Lohsoonthorn V., Jiamjarasrunsi W., Williams M. A. Association of hematological parameters with clustered components of metabolic syndrome among professional and office workers in Bangkok, Thailand. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2007, vol. 1, pp.143–149.