

Атеросклероз и сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

О.Ю. Миронова[✉], М.А. Исайкина, С.А. Хасиева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) могут являться причиной раннего атеросклероза. Существует корреляция между активностью воспалительного процесса при ВЗК и сердечно-сосудистыми событиями. Хроническое воспаление может приводить к эндотелиальной дисфункции. В обзоре обсуждаются механизмы, лежащие в основе связи ВЗК и атеросклероза, роль врожденного и гуморального иммунитета, кишечной микробиоты и биомаркеров (С-реактивного белка, гомоцистеина и др.), а также рассматриваются возможности ранней инструментальной диагностики сосудистого повреждения у пациентов с ВЗК с помощью измерения толщины комплекса интима–медиа сонной артерии и определения скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны. Подчеркивается необходимость активной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у данной группы пациентов, в том числе посредством контроля активности воспаления, а также включения ВЗК в один из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, хроническое воспаление, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, кишечная микробиота, биомаркеры, толщина комплекса интима–медиа, артериальная жесткость, скорость распространения пульсовой волны.
Для цитирования: Миронова О.Ю., Исайкина М.А., Хасиева С.А. Атеросклероз и сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Терапевтический архив. 2021;93(12):1533–1538. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201225

REVIEW

Atherosclerosis and cardiovascular risk in patients with inflammatory bowel disease

Olga Iu. Mironova[✉], Mariia A. Isaikina, Sofiia A. Khasieva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) can cause early atherosclerosis. There is a correlation between inflammatory activity in IBD and cardiovascular events. Chronic inflammation can lead to endothelial dysfunction. This review discusses the possibilities of the mechanisms underlying the relationship between IBD and atherosclerosis, the role of innate and humoral immunity, intestinal microbiota, biomarkers (C-reactive protein, homocysteine, etc.), as well as the possibility of early instrumental diagnosis of subclinical manifestations of atherosclerosis in patients with IBD by measuring carotid intima–media thickness and aortic pulse wave velocity. The need for active prevention of cardiovascular diseases in this group of patients is emphasized, including through the control of inflammation activity, as well as the inclusion of IBD in one of the risk factors for cardiovascular diseases.

Keywords: inflammatory bowel disease, chronic inflammation, atherosclerotic cardiovascular disease, atherosclerosis, endothelial dysfunction, gut microbiota, biomarkers, carotid intima–media thickness, arterial stiffness, pulse wave velocity

For citation: Mironova Olu, Isaikina MA, Khasieva SA. Atherosclerosis and cardiovascular risk in patients with inflammatory bowel disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1533–1538. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201225

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие 2 основные нозологические единицы – болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) – хронические, рецидивирующие системные заболевания. Дебют заболевания обычно приходится на возраст 15–35 лет [1], что соответствует возрасту наибольшей социальной активности и трудоспособности. Внекишечные проявления (ВКП) ВЗК встречаются в 31% случаев при БК и 43% – у пациентов с ЯК, у 50% пациентов женского пола и 34% – мужского [2]. Кроме того, ВКП могут опережать дебют кишечных

симптомов [3]. Патогенез многих ВКП ВЗК изучается достаточно давно. Однако в последнее время внимание обращено на потенциальное проатерогенное действие ВЗК, ассоциированное с хроническим системным воспалением. На настоящий момент имеются данные о большей частоте сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ВЗК, чем в популяции в целом [1, 4, 5]. Цель обзора – изучить имеющиеся современные данные о связи ВЗК и атеросклероза, проанализировать факторы риска (ФР) развития атеросклероза у пациентов с ВЗК и определить перспективы дальнейших исследований и разработки

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Миронова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(495)629-39-94; e-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0002-5820-1759

Исайкина Мария Алексеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-6440-8636

Хасиева Софья Алановна – клин. ординатор каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-8988-1830

[✉]Olga Iu. Mironova. E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0002-5820-1759

Mariia A. Isaikina. ORCID: 0000-0001-6440-8636

Sofiia A. Khasieva. ORCID: 0000-0002-8988-1830

рекомендаций для эффективной первичной профилактики ССЗ у пациентов с ВЗК как в период ремиссии, так и во время обострений.

Патофизиология взаимосвязи ВЗК и атеросклероза

Атеросклероз в настоящее время рассматривается как хроническая воспалительная реакция артериальной стенки, в которую вовлечены сосудистый эндотелий, клетки крови, биологически активные вещества. В атерогенезе участвуют механизмы врожденного и адаптивного иммунитета [6].

Эндотелиальная дисфункция. Эндотелий – это внутренний слой сосудистой стенки, представленный однослойным эпителием. Его основная роль – поддержание сосудистого гомеостаза. Эндотелиальная дисфункция непосредственно вовлечена в патогенез ССЗ. Эндотелий производит ряд медиаторов, регулирующих гомеостаз сосудов: оксид азота, простаглицлин, эндотелин, фактор фон Виллебранда, молекулы клеточной адгезии. Также он отвечает за свертываемость крови, выполняет барьерную функцию. Дисфункция эндотелия – это состояние, при котором нарушается баланс синтеза эндотелиальных факторов [6]. К структурным и функциональным изменениям эндотелия может приводить хроническое воспаление. Циркулирующие провоспалительные интерлейкины – ИЛ-1, 6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) играют ключевую роль на ранней стадии атеросклеротического поражения, вызывая экспрессию молекул адгезии (ICAM, VCAM, PECAM, CD40 и P-, E- и L-селектина) на поверхность сосудистых клеток, что способствует трансэндотелиальной миграции лейкоцитов (лимфоцитов и моноцитов), которые, в свою очередь, стимулируют выработку цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, 6, интерферон γ), создавая порочный круг воспалительных реакций. ФНО- α также может стимулировать производство матриксных металлопротеиназ, играющих одну из ведущих ролей в ремоделировании сосудистой стенки [7].

Протромботические механизмы. ВЗК может стать причиной тромбозов, приводящих к острым сердечно-сосудистым событиям (ССС): распространенность венозных тромбозов колеблется от 1 до 7% среди пациентов с ВЗК. Это примерно в 3 раза выше, чем в целом у популяции [8].

В популяционном исследовании 13 756 пациентов с ВЗК и контрольной группы из 71 672 человек риск тромбозов был значительно увеличен у группы с ВЗК (отношение рисков – ОР 3,4; 95% доверительный интервал – ДИ 2,7–4,3; $p < 0,0001$) и повышался во время обострения (ОР 8,4; 95% ДИ 5,5–12,8; $p < 0,0001$) [9]. В ретроспективном исследовании 618 пациентов W. Miehsler и соавт. показано, что венозная тромбоземболия значительно выше у пациентов с ВЗК (6,2%) по сравнению с контрольной группой (1,6%) или пациентами с ревматоидным артритом (2,1%), а 77% тромботических событий произошло, когда пациенты с ВЗК находились в клинической ремиссии [10]. Тромбоз глубоких вен и тромбоземболия легочной артерии – распространенные осложнения, возникающие в состоянии гиперкоагуляции при ВЗК [1]. В условиях воспалительного процесса цитокины ИЛ-1, 6, ФНО- α , ИЛ-8, интерферон- α индуцируют высвобождение тканевого фактора (фактора свертывания крови III) моноцитами. ИЛ-1 и ФНО- α не только имеют прокоагулянтную активность, но и ингибируют тромбомодулин, подавляя фибринолизис. Кроме того, снижается концентрация ингибиторов свертывания – протеина С, протеина S и антитромбина [11]. ИЛ-1 и ФНО- α

стимулируют продукцию и высвобождение эндотелиальными клетками вазоактивных агентов, таких как PGI₂, PAF и эндотелин [12].

Нарушение липидного обмена. Под действием системного воспаления происходят изменения липидного обмена. Так, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) могут подвергаться различным химическим модификациям – окислению, ацетилированию, карбамилрованию, гликированию. Основным процессом клеточного окисления ЛПНП происходит в субэндотелиальном слое артериальной стенки в присутствии активных кислородных метаболитов, секретируемых макрофагами, Т-лимфоцитами и пенистыми клетками [13]. Модифицированные ЛПНП задерживаются во внеклеточном матриксе интимы интенсивнее, чем нативные ЛПНП, что определяет их высокую атерогенность [14]. Также окисленный ЛПНП более активно фагоцитируется макрофагами. Также у пациентов с ВЗК снижены концентрация липопротеидов высокой плотности и их антиоксидантная способность [15]. Эти изменения в совокупности способствуют развитию атеросклероза за счет уменьшения обратного транспорта холестерина как из кровотока, так и из интимы.

Микробиота. Системное воспаление при ВЗК – результат сложного взаимодействия между внешними ФР, генетической предрасположенностью, аномальным иммунным ответом слизистой оболочки, эндотелиальной дисфункцией и изменениями микробиома кишечника [4, 16, 17]. Кишечник – важный регулятор иммунного ответа. Многочисленные бактериальные метаболиты действуют как сигнальные молекулы, связываясь с рецепторами и активируя различные сигнальные каскады. При взаимодействии с комменсальными представителями микробиоты регуляторные Т-клетки продуцируют противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-10, трансформирующий фактор роста β , что способствует развитию системной и местной толерантности [18, 19]. Комменсальные организмы также уменьшают миграцию фагоцитов, которые переносят микробные антигены в локальные лимфоидные ткани, и стимулируют выработку защитного слизистого слоя слизистой оболочки. Представители патогенной микробиоты, напротив, вызывают секрецию дендритными клетками кишечника провоспалительных цитокинов, которые заставляют наивные Т-клетки дифференцироваться в клетки Th1 и Th17, что в конечном счете приводит к воспалительному иммунному ответу [20–22]. По имеющимся наблюдениям, в составе микробиоты у пациентов с ВЗК присутствует большое количество провоспалительных представителей микробиоты – типов *Proteobacteria*, в частности *Escherichia coli* и *Bacteroidetes*, и малое количество противовоспалительных микроорганизмов типа *Firmicutes*, в частности *Faecalibacterium prausnitzii*. Воспаление приводит к нарушению барьерной функции кишечного эпителия. Происходящая эндотелиальная транслокация микробиома позволяет на системном уровне реализовываться провоспалительным свойствам бактериальных метаболитов, в том числе липополисахаридов стенки грамотрицательных бактерий [23].

Общие ФР ВЗК и атеросклероза

Для эффективной первичной профилактики ССЗ у пациентов с ВЗК важно помнить об общих модифицируемых ФР данных заболеваний, приводящих к эндотелиальной дисфункции: курение, ожирение, гиперлипидемия.

Примерно 29% всех пациентов с ВЗК являются активными курильщиками [24]. Имеются противоречивые дан-

ные о влиянии курения на течение ЯК и БК. При БК курение увеличивает частоту обострений, тогда как при ЯК негативного влияния на течение заболевания не установлено [1, 25]. Однако, учитывая, что курение является важнейшим фактором развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), всем пациентам с ВЗК целесообразно рекомендовать полный отказ от курения. Подавляющее большинство исследований, посвященных оценке липидов у пациентов с ВЗК, говорит о более низком уровне холестерина и его фракций у данной группы больных. Тем не менее на этом фоне у пациентов с ВЗК по-прежнему наблюдаются ранние признаки ССЗ в виде увеличения толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ), артериальной жесткости (АЖ) [26, 27].

В процессе постоянного изучения находится вопрос о влиянии диеты на течение ВЗК и ССЗ. По имеющимся данным, диета с высоким содержанием клетчатки, низким содержанием жиров и простых углеводов связана с более низкой частотой обострений, снижением уровня воспалительных маркеров у пациентов с ВЗК [28, 29]. Два крупных проспективных исследования пациентов с ЯК и БК в стадии ремиссии показали повышенный риск обострений и вероятности рецидива у пациентов, соблюдающих диету с высоким содержанием жиров. Таким образом, соблюдение диетических ограничений может одновременно помочь снизить риск рецидива ВЗК и риск ССЗ [30]. Диету с высоким содержанием клетчатки пациентам с ВЗК следует соблюдать при отсутствии противопоказаний, например стриктур кишечника при БК [31]. В настоящее время в западных странах среди больных ВЗК большой процент составляют пациенты с ожирением. Имеются данные о двукратном увеличении риска возникновения БК, а также увеличения частоты обострений у лиц с ожирением [30].

Эпидемиология

Связь между ВЗК и болезнями сердца, вызванными атеросклерозом, подтверждается внушительным количеством исследований. Систематический обзор S. Singh и соавт. [32] включал 6 исследований и выявил 6478 коронарных событий у 123 907 пациентов с ВЗК и увеличенный на 19% риск ИБС, особенно среди женщин и лиц моложе 40–50 лет. Крупное датское когортное исследование 2013 г. продемонстрировало, что риск инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и смертности от ССЗ был значительно выше во время обострения ВЗК [33]. Метаанализ 2018 г. выявил устойчивые ассоциации между ВЗК и ИБС, ИМ (ОР 1,12; 95% ДИ 1,05–1,21) и цереброваскулярными болезнями (ОР 1,25; 95% ДИ 1,08–1,44), все из которых были сильнее среди женщин [34]. Исследование 2019 г. с использованием перекрестных данных из 26 стран, где анализировались данные около 290 тыс. пациентов с ВЗК в возрасте от 20 до 65 лет, также сообщает о связи между ВЗК и ИМ [5]. Некоторые механизмы, посредством которых ВЗК увеличивает кардиоваскулярный риск, не могут быть охвачены имеющимися шкалами, что приводит к заниженной оценке риска.

Использование визуализирующих и лабораторных методов для ранней диагностики ССЗ у пациентов с ВЗК

Биохимические показатели. Ни один биохимический маркер сам по себе не является «золотым стандартом» определения активности ВЗК и сердечно-сосудистого риска (ССР). Известно, что долгосрочное повышение уровня ИЛ-6 и С-реактивного белка (СРБ) связано с возникновени-

ем ССЗ [6, 35]. В метаанализе 22 проспективных когортных исследований пациенты с высоким уровнем СРБ имели в 1,3 раза повышенный риск ИБС (ОР 1,33, 95% ДИ 1,22–1,44) по сравнению с общей популяцией после поправки на традиционные факторы ССР [7]. Несколько крупных исследований показало повышенный риск ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, особенно ИМ, у пациентов с повышенным уровнем СРБ и СРБ высокой чувствительности. Более поздние исследования показали, что повышение риска развития ССЗ зависит не только от уровня СРБ высокой чувствительности, но и от общей продолжительности повышения этого уровня [36]. Фекальный кальпротектин – важный биомаркер, отражающий эндоскопическую активность более точно, чем индекс активности БК, и повышающийся раньше клинических симптомов [37]. Кальпротектин может играть роль в атерогенезе. Известно, что уровень сывороточного кальпротектина является независимым предиктором ССЗ [38]. Уровень гомоцистеина, также принимающего участие в атерогенезе, значительно выше у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми. Гипергомоцистеинемия в 4,6 раза чаще встречается у данной группы пациентов. Также распространенность гипергомоцистеинемии составляет 13–47% у пациентов с ССЗ по сравнению с 5% у населения в целом.

Уровень содержания перечисленных маркеров в крови коррелирует со степенью активности ВЗК. Таким образом, активность заболевания является важным маркером риска ССЗ [39], что говорит о потенциальной важности рассмотрения этих биохимических показателей наряду с традиционными ФР.

Измерение скорости распространения КФ-СРПВ и ТКИМ. Гиперплазия гладкомышечных клеток в стенке артерии начинается уже на ранних этапах атерогенеза и отражается увеличением ТКИМ артерий [39]. Происходящие под действием системного воспаления изменения сосудистой стенки приводят к повышению АЖ – утолщению и повышению ригидности стенок артерий в пределах комплекса интима–медиа. Наряду с ТКИМ АЖ является показателем ССР, объединяющим воздействие всех немодифицируемых и модифицируемых факторов в течение жизни [40]. Ультразвуковое измерение ТКИМ сонной артерии (СА) и определение каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (КФ-СРПВ, маркера АЖ) – неинвазивные методы, обеспечивающие количественное измерение структурных изменений артериальной стенки и позволяющие как можно раньше начать профилактику ССЗ, вызванных атеросклерозом [26].

По данным метаанализа G. Wu и соавт. [41], в 16 исследованиях обнаружена значительно более высокая ТКИМ у 838 пациентов с ВЗК по сравнению с контрольной группой из 713 человек (стандартное среднее отклонение SMD: 0,534 мм; 95% ДИ 0,230–0,838; $p=0,001$). Хотя показатели ТКИМ сильно различались среди 16 исследований, метаанализ выявил значимое ее увеличение у пациентов с ВЗК по сравнению с контрольной группой. В анализе подгрупп – пациентов с ЯК и БК – не было значительных различий в ТКИМ между пациентами с БК и контрольной группой при значительном увеличении ТКИМ у пациентов с ЯК по сравнению с группой контроля.

Несмотря на то, что некоторые исследования [42, 43] не обнаружили различия в значениях ТКИМ между пациентами с ВЗК и контрольной группой, другие исследования [44, 45] выявили более высокую ТКИМ в группе ВЗК при однородности групп по другим ФР. E. Theodoridou и соавт. [44] сообщили об увеличении ТКИМ у пациентов с ВЗК, однако

не обнаружили никакой корреляции со степенью активности заболевания. В исследовании М. Aloï и соавт. [46], в котором оценивалась роль традиционных ФР преждевременного атеросклероза у детей (средний возраст исследуемых – 11,1 года) с ВЗК, сделан вывод о большей ТКИМ у пациентов с ВЗК. В исследовании М. Carrello и соавт. [27] среднее значение ТКИМ СА выше у пациентов с ВЗК по сравнению с контрольной группой (0,5±0,2 против 0,4±0,1, $p=0,047$) несмотря на то, что уровни общего холестерина ($p<0,013$) и холестерина ЛПНП ($p<0,019$) значительно ниже у пациентов с ВЗК по сравнению с контролем. В исследовании R. Biondi и соавт. [26] двух групп, однородных по индексу массы тела, полу, возрасту, артериальному давлению, сопутствующим заболеваниям, ФР, оцененным по Фрамингемской шкале, группа ВЗК продемонстрировала большую встречаемость атеросклеротической бляшки СА (в 6,45 раза по сравнению с контролем, $p=0,046$), тогда как увеличение ТКИМ у группы ВЗК после коррективки осталось статистически незначимым ($p=0,176$). Необходимо проведение крупного проспективного контролируемого исследования ТКИМ с большей выборкой пациентов в исследуемой группе и большей однородностью группы с ВЗК в отношении активности заболевания, ФР ССЗ.

В исследовании К. Ozturk и соавт. [47] при измерении ТКИМ и КФ-СРПВ у 126 пациентов с ВЗК (74 – с ЯК, 52 – с БК) и 66 наблюдаемых из контрольной группы значимого увеличения ТКИМ в группе ВЗК не обнаружено ($p=0,152$), тогда как КФ-СРПВ была значительно выше ($p<0,001$). Примечательно, что в критерии исключения, помимо прочих, вошли ССС в анамнезе, сахарный диабет и артериальная гипертензия.

АЖ – хорошо известный сосудистый биомаркер и независимый предиктор ССС в общей популяции. КФ-СРПВ – эталонный метод измерения жесткости аорты в повседневной практике. Он представляет собой отношение расстояния между СА и бедренной артерией и временной задержкой между началом пульсовой волны на СА и бедренной артерии. Известно, что пациенты с ВЗК имеют повышенную сосудистую жесткость даже в отсутствие общепринятых ФР ССЗ [48]. Кроме того, у пациентов с ВЗК и активным воспалением (повышенным уровнем СРБ) скорость пульсовой волны выше, чем у пациентов в ремиссии [49]. Эти результаты аналогичны полученным у пациентов с другими системными воспалительными заболеваниями: ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, системным склерозом [50–52], – что позволяет рассматривать АЖ как сосудистый биомаркер хронического воспаления. Влияние воспаления на АЖ подтверждается имеющимися данными о том, что жесткость аорты увеличивается у пациентов с большей продолжительностью заболевания [7]. В проспективном исследовании E. Lurz и

соавт. [53] исследовалась КФ-СРПВ у 25 пациентов с ВЗК среднего возраста 14,1 года со средней продолжительностью заболевания 2,8 года. Большинство (68%) пациентов находились в клинической ремиссии, а 48% получали лечение противоопухолевым ФНО- α . В этой когорте педиатрических пациентов с ВЗК не получено данных о повышении АЖ. Необходимо проведение дальнейших исследований увеличения АЖ у пациентов с ВЗК.

В последних рекомендациях Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов по ведению артериальной гипертензии предполагается, что неинвазивное измерение жесткости аорты у пациентов без установленного ССЗ улучшает переклассификацию ССР с низкого на средний или от умеренного до высокого (в зависимости от уровня артериального давления) [54]. Следовательно, измерение жесткости аорты у пациентов с ВЗК без установленного ССЗ должно улучшить оценку риска ССЗ [30]. Рассмотрение хронического воспаления при ВЗК как независимого ФР развития атеросклероза дает толчок к изучению возможности интенсивной первичной профилактики ССЗ различными группами препаратов, такими как статины [55], генно-инженерные биологические препараты. В недавнем французском обсервационном исследовании 177 827 пациентов с ВЗК применение ингибиторов ФНО- α связано со снижением риска ССЗ, включая ИБС, цереброваскулярные заболевания и периферический атеросклероз [56]. Однако в настоящее время нет данных о клинических интервенционных исследованиях препаратов у пациентов с ВЗК.

Заключение

Согласно изученным нами данным пациенты с ВЗК имеют повышенный ССР. Это, в частности, демонстрирует исследование таких маркеров ССЗ, как АЖ и ТКИМ. На показатели могут оказывать влияние сопутствующие заболевания и ФР, а также проводимая терапия. На настоящий момент в рекомендациях по профилактике ССЗ нет данных по наблюдению за ССР и ведению пациентов,отягощенных ВЗК. Необходимо проведение крупных проспективных исследований для определения возможностей ранней диагностики ССЗ у молодых пациентов с ВЗК, имеющих низкий ССР по традиционным оценочным шкалам, включения ВЗК в один из ФР ССЗ, дальнейшего изучения возможностей применения противовоспалительных препаратов, применяемых в терапии ВЗК, для снижения ССР.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

АЖ – артериальная жесткость
БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ВКП – внекишечные проявления
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ИМ – инфаркт миокарда
КФ-СРПВ – каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

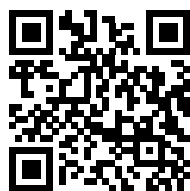
ОР – отношение рисков
СА – сонная артерия
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССР – сердечно-сосудистый риск
ССС – сердечно-сосудистое событие
ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ФР – фактор риска
ЯК – язвенный колит

АИТЕПАТҮПА/REFERENCES

- Kondubhatla K, Kaushal A, Daoud A, et al. Pro-Atherogenic Inflammatory Mediators in Inflammatory Bowel Disease Patients Increase the Risk of Thrombosis, Coronary Artery Disease, and Myocardial Infarction: A Scientific Dilemma. *Cureus*. 2020;12(9):1-10. DOI:10.7759/cureus.10544
- Garber A, Regueiro M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(7). DOI:10.1007/s11894-019-0698-1
- Harbord M, Anness V, Vavricka SR, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv213
- Aarestrup J, Jess T, Kobylecki CJ, et al. Cardiovascular Risk Profile Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study of More Than 100 000 Individuals. *J Crohns Colitis*. 2019;13(3):319-23. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjy164.
- Panhwar MS, Mansoor E, Al-Kindi SG, et al. Risk of Myocardial Infarction in Inflammatory Bowel Disease: A Population-based National Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(6):1080-7. DOI:10.1093/ibd/izy354
- Czubkowski P, Osiecki M, Szymańska E, Kierkuś J. The risk of cardiovascular complications in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Med*. 2020;20(4):481-91. DOI:10.1007/s10238-020-00639-y
- Zanoli L, Mikhailidis DP, Bruno RM, et al. Aortic Stiffening Is an Extraintestinal Manifestation of Inflammatory Bowel Disease: Review of the Literature and Expert Panel Statement. *Angiology*. 2020;71(8):689-97. DOI:10.1177/0003319720918509
- Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2001;85(3):430-4.
- Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*. 2010;375(9715):657-63. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61963-2
- Miehlsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut*. 2004;53(4):542-8. DOI:10.1136/gut.2003.025411
- Pepe M, Carulli E, Forleo C, et al. Inflammatory Bowel Disease and Acute Coronary Syndromes: From Pathogenesis to the Fine Line between Bleeding and Ischemic Risk. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(5):725-31. DOI:10.1093/ibd/izaa160
- Grignani G, Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica*. 2000;85(9):967-72. PMID: 10980636.
- Stocker R, Keaney JF. New insights on oxidative stress in the artery wall. *J Thromb Haemost*. 2005;3(8):1825-34. DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01370.x
- Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, et al. Diabetes mellitus and atherosclerosis. The role of inflammatory processes in pathogenesis (literature review). *Int J Endocrinol*. 2017;13(7):486-98. DOI:10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747
- Van Leuven SI, Hezemans R, Levels JH, et al. Enhanced atherogenesis and altered high density lipoprotein in patients with Crohn's disease. *J Lipid Res*. 2007;48(12):2640-6. DOI:10.1194/jlr.M700176-JLR20
- Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*. 2017;120(7):1183-96. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.309715
- Van der Sloot KWJ, Amini M, Peters V, et al. Inflammatory Bowel Diseases: Review of Known Environmental Protective and Risk Factors Involved. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(9):1499-509. DOI:10.1097/MIB.0000000000001217
- Underwood MA. Intestinal dysbiosis: novel mechanisms by which gut microbes trigger and prevent disease. *Prev Med*. 2014;65:133-7. DOI:10.1016/j.ypmed.2014.05.010
- Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(5):321-35. DOI:10.1038/nri3430
- Lorenz RG, Chaplin DD, McDonald KG, et al. Isolated lymphoid follicle formation is inducible and dependent upon lymphotoxin-sufficient B lymphocytes, lymphotoxin beta receptor, and TNF receptor I function. *J Immunol*. 2003;170(11):5475-82. DOI:10.4049/jimmunol.170.11.5475
- Diehl GE, Longman RS, Zhang JX, et al. Microbiota restricts trafficking of bacteria to mesenteric lymph nodes by CX(3)CR1(hi) cells. *Nature*. 2013;494(7435):116-20. DOI:10.1038/nature11809
- Wrzosek L, Miquel S, Noordine ML, et al. Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol*. 2013;11:61. DOI:10.1186/1741-7007-11-61
- Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(10):573-84. DOI:10.1038/nrgastro.2017.88
- Biedermann L, Fournier N, Misselwitz B, et al. High Rates of Smoking Especially in Female Crohn's Disease Patients and Low Use of Supportive Measures to Achieve Smoking Cessation – Data from the Swiss IBD Cohort Study [published correction appears in J Crohns Colitis. 2016 Jun;10(6):754]. *J Crohns Colitis*. 2015;9(10):819-29. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv113
- Bastida G, Beltrán B. Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers. *World J Gastroenterol*. 2011;17(22):2740-7. DOI:10.3748/wjg.v17.i22.2740
- Biondi RB, Salmazo PS, Bazan SGZ, et al. Cardiovascular risk in individuals with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020;13:107-13. DOI:10.2147/CEG.S243478
- Cappello M, Licata A, Calvaruso V, et al. Increased expression of markers of early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med*. 2017;37:83-9. DOI:10.1016/j.ejim.2016.10.004
- Kakodkar S, Mutlu EA. Diet as a Therapeutic Option for Adult Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(4):745-67. DOI:10.1016/j.gtc.2017.08.016
- Shon WJ, Jung MH, Choi EY, Shin DM. Sugar-sweetened Beverage and High Fat Diet Consumption Harmfully Alters Gut Microbiota and Promotes Gut Inflammation (P20-041-19). *Curr Dev Nutr*. 2019;3(Suppl. 1):nzz040.P20-041-19. DOI:10.1093/cdn/nzz040.P20-041-19
- Bigeh A, Sanchez A, Maestas C, Gulati M. Inflammatory Bowel Disease & The Risk for Cardiovascular Disease: Does All Inflammation Lead to Heart Disease? *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(8):463-9. DOI:10.1016/j.tcm.2019.10.001
- Brown AC, Rampertab SD, Mullin GE. Existing dietary guidelines for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5(3):411-25. DOI:10.1586/egh.11.29
- Singh S, Singh H, Loftus EV, Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:382-93. DOI:10.1016/j.cgh.2013.08.023
- Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardtsen J, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death – a Danish nationwide cohort study [published correction appears in PLoS One. 2013;8(4). DOI:10.1371/annotation/b4a49855-87b9-436a-a4bd-bc64b50a6e93]. *PLoS One*. 2013;8(2):e56944. DOI:10.1371/journal.pone.0056944
- Sun HH, Tian F. Inflammatory bowel disease and cardiovascular disease incidence and mortality: A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(15):1623-31. DOI:10.1177/2047487318792952
- Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med*. 2008;5(4):e78. DOI:10.1371/journal.pmed.0050078
- Wang A, Liu J, Li C, et al. Cumulative Exposure to High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts the Risk of Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005610. DOI:10.1161/JAHA.117.005610

37. Fadeeva NA, Korneeva IA, Knyazev OV, Parfenov AI. Biomarkers of inflammatory bowel disease activity. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(12):107-11. DOI:10.26442/00403660.2018.12.000018
38. Averill MM, Kerkhoff C, Bornfeldt KE. S100A8 and S100A9 in cardiovascular biology and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(2):223-9. DOI:10.1161/ATVBAHA.111.236927
39. Singh S, Kullo IJ, Pardi DS, Loftus EV. Epidemiology, risk factors and management of cardiovascular diseases in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(1):26-35. DOI:10.1038/nrgastro.2014.202
40. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2016;32:1263-82. DOI:10.1016/j.cjca.2016.07.510
41. Wu GC, Leng RX, Lu Q, et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2017;68:447-61. DOI:10.1177/0003319716652031
42. Maharshak N, Arbel Y, Bornstein NM, et al. Inflammatory bowel disease is not associated with increased intimal media thickening. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(5):1050-5. DOI:10.1111/j.1572-0241.2007.01086.x
43. Broide E, Schopan A, Zaretsky M, et al. Intima-media thickness of the common carotid artery is not significantly higher in Crohn's disease patients compared to healthy population. *Dig Dis Sci*. 2011;56(1):197-202. DOI:10.1007/s10620-010-1235-0
44. Theocharidou E, Gossios TD, Griva T, et al. Is There an Association between Inflammatory Bowel Diseases and Carotid Intima-media Thickness? Preliminary Data. *Angiology*. 2014;65(6):543-50. DOI:10.1177/0003319713489876
45. Papa A, Santoliquido A, Danese S, et al. Increased carotid intima-media thickness in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(9):839-46. DOI:10.1111/j.1365-2036.2005.02657.x
46. Aloï M, Tromba L, Rizzo V, et al. Aortic Intima-Media Thickness as an Early Marker of Atherosclerosis in Children With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(1):41-6. DOI:10.1097/MPG.0000000000000771
47. Ozturk K, Guler AK, Cakir M, et al. Pulse Wave Velocity, Intima Media Thickness, and Flow-mediated Dilatation in Patients with Normotensive Normoglycemic Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(6):1314-20. DOI:10.1097/MIB.0000000000000355
48. Zanoli L, Cannavò M, Rastelli S, et al. Arterial stiffness is increased in patients with inflammatory bowel disease. *J Hypertens*. 2012;30(9):1775-81. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283568abd
49. Zanoli L, Rastelli S, Inserra G, et al. Increased arterial stiffness in inflammatory bowel diseases is dependent upon inflammation and reduced by immunomodulatory drugs. *Atherosclerosis*. 2014;234:346-51. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.023
50. Ambrosino P, Tasso M, Lupoli R, et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Ann Med*. 2015;47(6):457-67. DOI:10.3109/07853890.2015.1068950
51. Wang P, Mao YM, Zhao CN, et al. Increased Pulse Wave Velocity in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Angiology*. 2018;69(3):228-35. DOI:10.1177/0003319717715964
52. Meiszterics Z, Timár O, Gaszner B, et al. Early morphologic and functional changes of atherosclerosis in systemic sclerosis – a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:2119-30. DOI:10.1093/rheumatology/kew236
53. Lurz E, Aeschbacher E, Carman N, et al. Pulse wave velocity measurement as a marker of arterial stiffness in pediatric inflammatory bowel disease: a pilot study. *Eur J Pediatr*. 2017;176(7):983-7. DOI:10.1007/s00431-017-2927-7
54. Cainzos-Achirica M, Glassner K, Zawahir HS, et al. Inflammatory Bowel Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(24):2895-905. DOI:10.1016/j.jacc.2020.10.027
55. Генкель В.В., Шапошник И.И. Воспалительные заболевания кишечника и статины. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):7-13 [Genkel VV, Shaposhnik II. Inflammatory Bowel Disease and Statins. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):7-13 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-1-7-13
56. Kirchgessner J, Nyboe Andersen N, Carrat F, et al; BERENICE study group. Risk of acute arterial events associated with treatment of inflammatory bowel diseases: nationwide French cohort study. *Gut*. 2020;69(5):852-8. DOI:10.1136/gutjnl-2019-318932

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.05.2021



OMNIDOCTOR.RU