

---

---

## Обзор литературы

---

---

УДК 616.34-002: 616.12

DOI 10.52246/1606-8157\_2023\_28\_4\_52

### ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

**З. М. Жигула**<sup>1\*</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Н. В. Ларева**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,  
**А. А. Жилина**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а

**РЕЗЮМЕ** Представлены данные мета-анализов о частоте сердечно-сосудистой патологии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), обсуждаются механизмы и маркеры эндотелиальной дисфункции (ДЭ) и раннего атеросклероза у данной категории больных, в том числе в зависимости от активности и протяженности патологического процесса и вида базисной терапии. Разработка предикторов субклинического атеросклероза и способов его раннего прогнозирования позволит своевременно выделить группу высокого риска развития атеросклероза с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц с ВЗК.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, артериальная жесткость, атеросклероз, дисфункция эндотелия, хроническое воспаление, провоспалительные цитокины.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): [pustotinazm@yandex.ru](mailto:pustotinazm@yandex.ru)

Воспалительные заболевания кишечника, а именно болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), представляют собой группу системных состояний с преобладающим воспалением кишечника. Согласно рекомендациям ESC по профилактике ССЗ, в клинической практике имеет место повышение сердечно-сосудистого риска (ССР) примерно на 20 % у пациентов с активным ВЗК [16], что делает актуальным изучение данной проблемы.

Проведен поиск медицинской литературы в базах данных PubMed, Medline, Elibrary.ru по ключевым словам: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, артериальная жесткость, атеросклероз, эндотелиальная, хроническое воспаление, провоспалительные цитокины, полиморфизм генов. Для анализа отобраны оригинальные статьи с результатами клинических исследований, систематические обзоры и

мета-анализы, опубликованные в 2018–2023 гг., посвященные изучению развития атеросклероза и ССЗ у больных с ВЗК, в том числе с ЯК. Единичные основополагающие источники имели более ранний период публикации.

Крупные мета-анализы 38 клинических исследований показали, что у лиц с БК и ЯК повышен риск развития ССЗ, ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) [11, 14]. В крупном популяционном исследовании с участием 31 680 пациентов с ЯК и 158 750 лиц с БК было показано, что распространенность ИМ более чем в 2 раза выше у больных с ВЗК, особенно в возрасте 30–34 лет (ОШ 12,05 [11,16–13,01]), а в возрасте 65 лет и старше значительно ниже (ОШ 2,08 [2,04–2,11]) [13]. S. Aniwani et al. (2018) в популяционном когортном исследовании с участием 736 пациентов также установили, что при ВЗК выше риск развития острого инфаркта мио-

карда (ОИМ) и сердечной недостаточности (СН), особенно при приеме глюкокортикостероидов (ГКС) [1]. Распространенность острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) также выше у лиц с ВЗК по сравнению с пациентами без них (6,24 против 0,48 %,  $p < 0,0001$ ), даже при исключении традиционных факторов риска развития инсульта (фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, сахарный диабет) вероятность возникновения ОНМК у больных с ВЗК очень высока (ОР: 8,07, 95% ДИ: 7,9–8,2) [6].

Н. Н. Sun et al. в своём мета-анализе отметили, что сердечно-сосудистый риск повышен у женщин с ВЗК [14]. Выявленные гендерные особенности могут быть обусловлены различной активностью процессов воспаления, а также наличием дополнительных факторов ССР (например, эстрогеновым дефицитом у женщин в постменопаузе). Несмотря на повышение риска формирования ССЗ, показатели сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ВЗК были сопоставимы с таковыми в группе контроля [14], поскольку данные больные получили медицинскую помощь на высоком уровне. Следует отметить, что единичные исследования не обнаружили связи между ВЗК и ССЗ. Так, G. S. Gill et al. (2021) не выявили статистически значимой разницы в распространенности острых коронарных событий у пациентов с ЯК и БК по сравнению с аналогичной когортой пациентов без ВЗК. Возможно, это связано с видом противовоспалительной терапии и возрастом включенных пациентов (средний возраст – 51 год) [7].

По данным литературы, у больных с ВЗК уже в молодом возрасте развивается субклинический атеросклероз, что лежит в основе сердечно-сосудистого континуума и приводит к ранним сердечно-сосудистым катастрофам. Ретроспективный анализ сведений общенационального реестра больных с ранним атеросклерозом показал, что ВЗК ассоциировано с развитием атеросклероза у лиц моложе 40 лет [10]. У пациентов с ВЗК отсутствуют традиционные факторы риска формирования атеросклероза: дислипидемия, курение, избыточный вес, сахарный диабет, но имеет место повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), что подтверждает роль системного воспаления в развитии атеросклероза [2, 4]. Крупный мета-анализ 28 исследований показал, что пациенты с ВЗК имеют значительно более высокую толщину комплекса интима-медиа

(ТИМ), более низкий процент дилатации сосудов, опосредованной потоком, значительное повышение скорости распространения пульсовой волны в аорте (СРПВ), что указывает на развитие субклинического атеросклероза у данной категории больных [17].

L. Zanolini et al. (2019) в многоцентровом продольном проспективном исследовании пациентов с ЯК и БК отметили, что СРПВ снижается после длительной терапии антагонистами фактора некроза опухоли (ФНО) более четырех лет и у лиц с ВЗК в стадии ремиссии [18]. По результатам общенационального французского когортного исследования, применение антагонистов ФНО ассоциировано со снижением риска развития ИБС, цереброваскулярной патологии и заболеваний периферических артерий у пациентов с ВЗК [8]. Исходя из этого, можно сделать выводы, что риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений зависит от продолжительности и активности заболевания, а также от вида проводимой противовоспалительной терапии. Результаты исследований, посвященных изучению ССР у больных с ВЗК, объединены в *таблице 1*.

В настоящее время активно изучаются механизмы развития атеросклероза при ВЗК (*табл. 2*). В ряде исследований показано, что хроническое воспаление связано с ДЭ у больных с ВЗК. Повышенное образование провоспалительных цитокинов при ЯК, таких как ФНО- $\alpha$ , интерлейкин-6, интерлейкин-1, вызывает повреждение эндотелия, что ведет к экспрессии молекул адгезии (ICAM, VCAM, P-селектина, CD40 и др.) и активации лимфоцитов и моноцитов, которые мигрируют через стенку артерии в субэндотелиальное пространство и запускают атеросклеротический процесс [5]. Нарушение барьерной функции слизистой кишечника ведет к высвобождению липополисахаридов, которые также стимулируют выработку провоспалительных молекул, что способствует повреждению эндотелия [3, 5]. При оценке ряда лабораторных и инструментальных маркеров раннего атеросклероза у больных с ВЗК выявлено статистически значимое повышение уровня маркеров ДЭ – антигена фактора Виллебранда (VWF-Ag) и Д-димера, а также доказана прямая корреляционная связь этих параметров с ТИМ и с показателем остаточного воспалительного риска – с высокочувствительным СРБ [15]. Гомоцистеин играет большую роль

**Таблица 1.** Сердечно-сосудистый риск у больных с воспалительными заболеваниями кишечника

Характеристика исследования	Результаты	Источник
Мета-анализ 27 исследований	У пациентов с ВЗК повышен риск развития ССЗ (ОР – 1,25, 95% ДИ – 1,08, 1,44), ИБС (ОР – 1,17 95% ДИ – 1,07, 1,27) и ИМ (ОР 1,12 95% ДИ – 1,05, 1,21). Риск формирования ИБС значительно выше у женщин (ОР – 1,27; 95% ДИ – 1,12–1,45); у мужчин – ОР – 1,13; 95% ДИ – 1,09–1,17	Sun H. H., Tian F., 2018 [14]
Мета-анализ 11 исследований (710 250 пациентов с ВЗК, группа контроля – 5 671 535)	ВЗК связаны с более высоким риском развития ИБС (ОШ – 1,26, 95 % ДИ – 1,20–1,32; ЯК (ОШ – 1,19, 95 % ДИ – 1,13–1,26; БК (ОШ – 1,33, 95 % ДИ – 1,17–1,51, $p < 0,0001$ )	Li Z. et al., 2021 [11]
Популяционное национальное исследование 29 090 220 пациентов (31 680 – с ЯК, 158 750 – с БК)	Распространенность ИМ выше у пациентов с ЯК и БК по сравнению с лицами без ВЗК (ОШ для ЯК – 2,09 [2,04–2,13], для БК – 2,79 [2,74–2,85]). Вероятность развития ИМ самая высокая у более молодых больных с ВЗК и снижается с возрастом (30–34 года: ОШ – 12,05 [11,16–13,01], 65 лет и старше: ОШ – 2,08 [2,04–2,11])	Panhwar M. S. et al., 2019 [13]
Популяционное когортное исследование (736 пациентов с ВЗК, контроль – 1472 человека без ВЗК)	ВЗК независимо ассоциировался с повышенным риском развития ОИМ (скорректированный коэффициент риска (аHR) – 2,82; 95% ДИ – 1,98–4,04) и СН (аHR – 2,03; 95% ДИ – 1,36–3,03). Относительный риск развития ОИМ был значительно повышен у пациентов с БК (ОР по сравнению с контролем – 2,89; 95% ДИ – 1,65–5,13) или ЯК (ОР – 2,70; ДИ – 1,69–4,35 соответственно). ОР развития ОИМ был повышен у лиц, принимавших системные ГКС (ОР по сравнению с контрольной группой – 5,08; 95% ДИ – 3,00–8,81) и не принимавших их (ОР – 1,79; 95%, ДИ – 1,08–2,98). ОР формирования СН был значительно повышен у пациентов с ЯК (ОР – 2,06; 95% ДИ – 1,18–3,65), но не с БК, а также у потребителей системных ГКС (аHR – 2,51; 95% ДИ – 1,93–4,57), но не среди тех, кто их не принимал. ВЗК независимо ассоциировался с повышенным риском развития ОИМ (аHR – 2,82; 95% ДИ – 1,98–4,04) и СН (аHR – 2,03; 95% ДИ – 1,36–3,03). ОР развития ОИМ был значительно повышен у лиц с БК (ОР по сравнению с контролем – 2,89; 95% ДИ – 1,65–5,13) или ЯК (ОР – 2,70; ДИ – 1,69–4,35 соответственно). ОР развития ОИМ был повышен у лиц, принимавших системные ГКС (ОР по сравнению с контролем – 5,08; 95% ДИ – 3,00–8,81) и не принимавших их (ОР – 1,79; 95%, ДИ – 1,08–2,98). ОР формирования СН был значительно повышен у пациентов с ЯК (ОР – 2,06; 95% ДИ – 1,18–3,65), но не с БК, а также у потребителей системных ГКС (аHR – 2,51; 95% ДИ – 1,93–4,57), но не у тех, кто их не принимал. ОР развития ОИМ был значительно повышен у пациентов с БК (ОР – 2,89; 95% ДИ – 1,65–5,13) и с ЯК (ОР – 2,70; 95% ДИ – 1,69–4,35), а также у принимавших системные ГКС (ОР – 5,08; 95% ДИ – 3,00–8,81). ОР развития СН значительно повышен у пациентов с ЯК (ОР – 2,06; 95% ДИ – 1,18–3,65) и при приеме ГКС (ОР – 2,51; 95% ДИ – 1,93–4,57)	Aniwan S. et al., 2018 [1]
Популяционное когортное исследование 52 176 550 пациентов, из которых 261 890 имели ВЗК	Риск развития инсульта в 13,7 раза выше у больных с ВЗК, чем у лиц без ВЗК (ОШ – 13,74, $p < 0,0001$ ). После поправки на традиционные ФР формирования ССЗ риск развития ОИМ у пациентов с ВЗК также повышен (ОШ – 8,07, 95% ДИ – 7,9–8,2)	Ghoneim S. et al., 2020 [6]
Обсервационное исследование 6658 пациентов с ЯК и 9406 лиц с БК	Смертность от всех причин выше у больных с ВЗК (ОР – 1,31; 95% ДИ – 1,08–1,58; $p = 0,005$ ), распространенность ИМ и ССЗ и смертность в группах с ВЗК не отличались от показателей группы контроля (ОР – 1,04; 95% ДИ – 0,90–1,21; $p = 0,588$ )	Gill G. S. et al., 2021 [7]

Окончание табл. 1

Характеристика исследования	Результаты	Источник
Ретроспективный анализ данных общенационального реестра больных с ранним атеросклерозом (157 085 человек), группа контроля – здоровые лица соответствующего возраста	Более высокая распространенность ВЗК у пациентов до 55 лет с ранним атеросклерозом (0,96 против 0,84 %; ОШ – 1,14; 95% ДИ – 1,08–1,21) и у лиц до 40 лет с очень ранним атеросклерозом (1,36 против 0,75 %; ОШ – 1,82; 95% ДИ – 1,52–2,17)	Lee M. T. et al., 2021 [10]
Перекрестное популяционное исследование 1 144 213 пациентов, 2372 из них – с ВЗК, на наличие у них ФР развития ССЗ	Пациенты с ЯК не отличались от контроля по распространенности избыточного веса, ожирения, уровня АД. Среди мужчин с БК меньше имеющих избыточный вес (15,8 против 21,2 %, $p < 0,001$ ) и ожирение (3,7 против 6,1 %, $p = 0,003$ )	Dorfman L. et al. [4]
Популяционное когортное исследование 347 больных с БК и 856 – с ЯК	У пациентов с ВЗК чаще встречаются ССЗ (13,2 против 10,9 %, $p = 0,009$ ). Уровень общего холестерина у больных с ВЗК – 5,6 [4,9–6,4] ммоль/л, без ВЗК – 5,7 [5,0–6,5] ммоль/л, $p < 0,001$ . Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности у лиц с ВЗК – 3,1 [2,5–3,8] ммоль/л, без ВЗК – 3,3 [2,7–3,9] ммоль/л, $p < 0,001$ , вчСРБ выше у больных с ВЗК – 1,6 [1,0–3,1] мг/л, без ВЗК – 1,4 [0,9–2,3] мг/л, $p < 0,001$	Arestrup J. et al., 2019 [2]
Мета-анализ 28 исследований	Пациенты с ВЗК имеют значительно более высокие показатели ТИМ (SMD – 0,534 мм; 95% ДИ – 0,230–0,838, $p = 0,001$ ), снижение дилатации сосудов, опосредованной потоком (SMD – 0,721 %; 95% ДИ – -1,020 – -0,421, $p < 0,0001$ ) и значительное повышение СРПВ (SMD – 0,849; 95% ДИ – 0,589–1,110, $p < 0,0001$ )	Wu G. C. et al., 2017 [17]
Многоцентровое продольное проспективное исследование СРПВ у 85 пациентов с БК, у 82 лиц с ЯК, группа контроля – 167 человек без ВЗК	Жесткость аорты уменьшается у больных после длительной (четыре года) терапии антагонистами ФНО и у пациентов с ВЗК в стадии ремиссии. Уменьшение жесткости аорты выше у лиц с недавним диагнозом ВЗК. У пациентов с ЯК и БК – более высокая СРПВ, чем в группе контроля ( $7,8 \pm 2,0$ ; $7,9 \pm 2,0$ и $7,1 \pm 1,4$ м/с соответственно; $p < 0,001$ ). СРПВ ниже у лиц после длительной (более четырех лет) терапии антагонистами ФНО и у пациентов с ВЗК в стадии ремиссии. Изменение артериальной жесткости зависит от длительности заболевания: чем больше продолжительность, тем выше СРПВ	Zanoli L. et al., 2019 [18]
Общенациональное французское когортное исследование 177 827 пациентов с ВЗК	Риск развития острых артериальных событий у больных с ВЗК составил 5,4 на 1000 человеко-лет. Применение антагонистов ФНО ассоциировано со снижением данного риска (ОР – 0,79, 95% ДИ – 0,66–0,95)	Kirchgesner J. et al., 2020 [8]

в микрососудистом воспалении посредством эндотелиальной активации экспрессии VCAM-1 [3]. Российские ученые показали, что повышенное содержание гомоцистеина, высокочувствительного СРБ, МАУ, а также уровень фекального кальпротектина свидетельствуют о наличии ДЭ и могут быть использованы для оценки её выраженности [19]. Кальпротектин связывается с Toll-

подобным рецептором 4, который опосредует развитие воспаления и атеросклероза [9].

Несмотря на малочисленную выборку пациентов с ВЗК (15 – с БК и 15 – с ЯК), в исследовании О. В. Хлыновой и др. (2018) показано, что уровни васкуло-эндотелиального фактора, десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) и степень микроальбуминурии (МАУ) у данных больных

**Таблица 2.** Маркеры эндотелиальной дисфункции и воспаления у больных с язвенным колитом

Характеристика исследования	Результаты	Источник
Проспективное одноцентровое исследование 58 пациентов с ЯК и 36 – с БК, 65 – контрольная группа без ВЗК	Пациенты с ВЗК имели значительно более высокие уровни VWF-Ag ( $156,6 \pm 58,9$ против $104,2 \pm 43,3$ , $p < 0,001$ ) и D-димера ( $337,2 \pm 710,8$ против $175,9 \pm 110,9$ , $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем. ТИМ положительно коррелирует с высокочувствительным СРБ, VWF-Ag и D-димером	Üstün Y et al., 2016 [15]
Клиническое исследование 246 пациентов с ВЗК	Повышенное содержание в крови гомоцистеина – у 86,6 % пациентов, у 95 % – повышение уровня вчСРБ, у 72,3 % – МАУ.	Бабаева Г. Г., Бабаев З. М., 2019 [19]
Клиническое исследование 30 пациентов с ВЗК	Уровни васкуло-эндотелиального фактора роста, ДЭЦ и величина МАУ были сопоставимы в группах с БК, ЯК, артериальной гипертензией (ВЭФ – $528,85 \pm 334,65$ ; $506,40 \pm 287,00$ и $501,265 \pm 282,13$ пг/мл, ДЭЦ – $6,63 \pm 3,46 \times 10^4$ /л; $6,47 \pm 4,22 \times 10^4$ /л и $5,99 \pm 3,02 \times 10^4$ /л в поле зрения, МАУ – $15,94 \pm 13,81$ ; $14,89 \pm 11,69$ и $13,18 \pm 10,56$ мг/л. соответственно) и значимо выше, чем в группе контроля (ВЭФ – $197,97 \pm 82,88$ пг/мл, ДЭЦ – $2,00 \pm 1,48 \times 10^4$ /л, МАУ – $1,25 \pm 2,26$ мг/л, $p < 0,05$ ). Степень ДЭ коррелирует с активностью и распространённостью ВЗК.	Хлынова О. В. и др., 2019 [21]
Клиническое исследование 76 пациентов с ЯК, 40 – с СРК и 25 практически здоровых лиц	При ЯК статистически значимо повышена СРПВ ( $12,9 \pm 1,8$ м/с), уровни эндотелина-1 ( $4,5 \pm 3,5$ нг/мл), VCAM-1 ( $986,7 \pm 111,1$ нг/мл) и ICAM-1 ( $363,3 \pm 110,4$ нг/мл) в сравнении с группами контроля и СРК. ТИМ у лиц с ЯК составила 0,86 [0,75; 1,00], что достоверно ( $p < 0,05$ ) больше, чем у пациентов с СРК (0,78 [0,75; 0,84]) и практически здоровых лиц (0,70 [0,65; 0,75]). Артериальная ригидность у пациентов с ЯК связана с частотой обострения ЯК за последние три года и длительностью ЯК	Липатова Т. Е. и др., 2019 [20]
Клиническое наблюдательное перекрестное исследование 25 пациентов с ЯК и атеросклерозом. 39 больных с ЯК без атеросклероза, 31 пациент с атеросклерозом без ЯК, 25 здоровых испытуемых	Наиболее высокие уровни маркеров воспаления, таких как СОЭ (30 (37,50) мм/ч), СРБ (49,0 (97,35) мг/мл), фекальный кальпротектин (987,60 (1331) мкг/г, TNF- $\alpha$ (379,67 (176,67) пг/мл) и IL-6 (511,86 (122,86) пг/мл), а также более высокие показатели тромбоцитов ( $404 (181) \times 10^3$ ) и агрегации тромбоцитов (агрегация, индуцированная АТФ – 1212,00 (307), агрегация, индуцированная арахидоновой кислотой, – 1654,00 (519) у лиц с ЯК и атеросклерозом ( $p < 0,0001$ )	Lugonja SI et al. 2023 [12]

выше, чем в группе контроля, и сопоставимы с изменениями при артериальной гипертензии [21]. При сравнении признаков субклинического атеросклероза и ДЭ у пациентов с ЯК, с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и в группе

контроля выявлено, что при ЯК снижается эндотелий-зависимая вазодилатация, повышается содержание эндотелина-1, VCAM-1 и ICAM-1, а также ряд показателей артериальной жесткости, в т. ч. СРПВ, и увеличена ТИМ сонных артерий.

Данные показатели в группе с СРК не отличались от таковых в группе контроля [20]. При этом большинство пациентов с ЯК имели низкий ССР по шкале SCORE, это ещё раз подтверждает, что главенствующую роль в патогенезе атеросклероза при ВЗК играют не традиционные факторы ССР, а системное воспаление. Вышеперечисленные исследования показали, что артериальная ригидность и ДЭ находятся в прямой корреляционной связи с длительностью и тяжестью ВЗК.

В клиническом наблюдательном перекрестном исследовании пациентов с атеросклерозом отмечено, что наиболее высокие уровни маркеров воспаления, таких как СОЭ, СРБ, фекальный кальпротектин, TNF- $\alpha$  и интерлейкин-6, а также более высокие значения агрегационной способности тромбоцитов установлены у пациентов с ЯК и атеросклерозом. Эти показатели предложено использовать как маркеры высокого риска развития атеросклероза у данной категории больных [12].

Следует отметить, что научные поиски, посвященные изучению ДЭ и системного воспаления у пациентов с ВЗК, велись на малочисленных выборках, однако полученные результаты статистически значимы и подтверждают роль воспаления в развитии атеросклероза у данных больных.

Таким образом, ВЗК являются фактором риска развития ССЗ. Необходимо продолжить исследования параметров ДЭ и сосудистого воспаления, артериальной жесткости у пациентов с ВЗК в зависимости от активности и протяженности патологического процесса, а также вида базисной терапии. Новые исследования позволяют выделить предикторы развития субклинического атеросклероза и разработать модель его раннего прогнозирования. Это даст возможность своевременно выявлять пациентов группы высокого риска развития атеросклероза, корректировать тактику их ведения, тем самым обеспечивая профилактику развития ССЗ у больных с ВЗК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Anivan S, Pardee DS, Tremaine WJ, Lofus EV. Increased risk of acute myocardial infarction and heart failure in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:1607-1615. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.031>.
2. Arestrup J, Jess T, Kobyletsky KJ, Nordestgaard BG, Allyn H. Cardiovascular risk profile among patients with inflammatory bowel disease: a population-based study of more than 100,000 people. *Colitis J Crohn.* 2019;13:319-323. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy164>
3. Czubkowski P, Osiecki M, Szymańska E, Kierkuś J. The risk of cardiovascular complications in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Med.* 2020;20(4):481-491. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00639-y>.
4. Dorfman L, Ghersin I, Khateeb N, Daher S, Shamir R, Assa A. Cardiovascular risk factors are not present in adolescents with inflammatory bowel disease. *Acta Pediatr.* 2020;109(11):2380-2387. <https://doi.org/10.1111/apa.15237>.
5. Gabbiadini R, Dal Buono A, Mastroiocco E, Solitano V, Repici A, Spinelli A, Condorelli G, Armuzzi A. Atherosclerotic cardiovascular diseases in inflammatory bowel diseases: to the heart of the issue. *Front Cardiovasc Med.* 2023;May;16(10):1143293. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1143293>. PMID: 37260950; PMCID: PMC10227624.
6. Ghoneim S, Shah A, Dorepatil A, Butt MU, Wagray N. Risk of cerebrovascular accident in inflammatory bowel disease in the United States: a population-based national study. *Clin Exp Gastroenterol.* 2020;13:123-129. <https://doi.org/10.2147/CEG.S250182>.
7. Gill GS, Fernandez SJ, Malhotra N, Mete M, Garcia-Garcia HM. Major acute cardiovascular events in patients with inflammatory bowel disease. *Coron Artery Dis.* 2021;Jan;32(1):73-77. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000899>.
8. Kirchgessner J, Nyboe Andersen N, Carrat F, Jess T, Beaugerie L; BERENICE study group. Risk of acute arterial events associated with treatment of inflammatory bowel diseases: nationwide French cohort study. *Gut.* 2020;69(5):852-858. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318932>.
9. Kruzliak P, Novák J, Novák M, Fodor GJ. Role of calprotectin in cardiometabolic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(1):67-75. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.01.005>.
10. Lee MT, Mahtta D, Chen L, Hussain A, Al Rifai M, Sinh P, Khalid U, Nasir K, Ballantyne CM, Petersen LA, Virani SS. Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Among Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Am J Med.* 2021;Aug;134(8):1047-1051.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.02.029>.
11. Li Z, Qiao L, Yun X, Du F, Xing S, Yang M. Increased risk of ischemic heart disease and diabetes in inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol.* 2021;Feb;59(2):117-124. <https://doi.org/10.1055/a-1283-6966>.
12. Lujonja SI, Pantic IL, Milovanovic TM, Grbovic VM, Djokovic BM, Todorovic ŽD, Simovic SM, Medovic RH, Zdravkovic ND, Zdravkovic ND. Atherosclerotic

- Cardiovascular Disease in Inflammatory Bowel Disease: The Role of Chronic Inflammation and Platelet Aggregation. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(3):554. <https://doi.org/10.3390/medicina59030554>.
13. Panhwar MS, Mansoor E, Al-Kindi SG, Sinh P, Katz J, Oliveira GH, Cooper GS, Ginwalla M. Risk of Myocardial Infarction in Inflammatory Bowel Disease: A Population-based National Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(6):1080-1087. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy354>.
  14. Sun HH, Tian F. Inflammatory bowel disease and cardiovascular disease incidence and mortality: A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;Oct;25(15):1623-1631. <https://doi.org/10.1177/2047487318792952>.
  15. Üstün Y, Kilincalp S, Çoban Ş, Coşkun Y, Yüksel İ, Ongun A, Soykan İ, Bektaş M, Törüner M, Çetinkaya H, Örmeci N. Evaluation of Early Atherosclerosis Markers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Med Sci Monit*. 2016;22:3943-3950. <https://doi.org/10.12659/msm.898160>.
  16. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wannier C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
  17. Wu GC, Leng RX, Lu Q, Fan YG, Wang DG, Ye DQ. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2017;68(5):447-461. <https://doi.org/10.1177/0003319716652031>.
  18. Zanolli L, Ozturk K, Cappello C, et al. Inflammation and aortic pulse wave velocity: a multicenter longitudinal study in patients with inflammatory bowel disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(3):e010942. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010942>.
  19. Бабаева Г.Г., Бабаев З.М. Новый подход к оценке клинического состояния больных с язвенным колитом и болезнью Крона. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;162(2):19-23. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-19-2330>.
  20. Липатова Т.Е., Михайлова Е.А., Дудаева Н.Г. Факторы кардиоваскулярного риска и артериальная ригидность у пациентов с язвенным колитом. Саратовский научно-медицинский журнал. 2019;15(3):753-757.
  21. Хлынова О.В., Степина Е.А., Кузнецова Е.С. Состояние эндотелия при воспалительных заболеваниях кишечника и артериальной гипертензии. Клиническая медицина. 2018;96(11):1008-1013. <https://doi.org/10.34651/0023-2149-2018-96-11-1008-1013>.

## INFLAMMATORY BOWEL DISEASES AS RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR PATHOLOGY DEVELOPMENT

Z. M. Zhigula, N. V. Lareva, A. A. Zhilina

**ABSTRACT** Meta-analysis data regarding frequency of cardiovascular pathology in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) are presented, mechanisms and markers of endothelial dysfunction (ED) and early atherosclerosis in this category of patients are discussed including depending on the activity and extent of the pathological process and the type of basic therapy. Development of the predictors of subclinical atherosclerosis and means of its early prognosis allows to identify the risk group in a timely manner in order to prevent cardiovascular diseases (CVD) in persons with IBD.

**Key words:** inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, arterial stiffness, atherosclerosis, endothelial dysfunction, chronic inflammation, anti-inflammatory cytokines.