

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-36-45>

Нарушение кишечной проницаемости и ее роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у лиц с воспалительными заболеваниями кишечника

Хлынова О. В., Степина Е. А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России; 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, Россия

Для цитирования: Хлынова О. В., Степина Е. А. Нарушение кишечной проницаемости и ее роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у лиц с воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;207(11): 36–45. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-36-45

✉ *Для переписки:*

Хлынова

Ольга Витальевна

olgakhlynova@mail.ru

Хлынова Ольга Витальевна, профессор, чл.- корр. РАН, д.м.н., заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии

Степина Екатерина Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии

Резюме

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой одну из наиболее сложных и значимых проблем современной гастроэнтерологии. Неуклонный рост заболеваемости, сложные патогенетические механизмы развития, наличие тяжелых внекишечных проявлений и осложнений делают эту проблем социально значимой.

В статье представлены современные взгляды на некоторые аспекты патогенеза ВЗК. В настоящее время ключевыми звеньями в развитии и прогрессировании ВЗК, а также в формировании ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) являются состояние кишечной микробиоты и уровень эндотоксемии. Определена роль N-оксида триметиламина ТМАО, как фактора раннего развития атеросклероза, у пациентов с ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), язвенный колит (ЯК), болезнь Крона (БК), микробиота, эндотоксин, N-оксид триметиламин (ТМАО), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: BAQNNS





Disturbance of intestinal permeability and its role in the development of cardiovascular complications in persons with inflammatory bowel diseases

O. V. Khlynova, E. A. Stepina

Perm state medical University named after academician E. A. Wagner of Ministry of healthcare of the Russian Federation

For citation: Khlynova O. V., Stepina E. A. Disturbance of intestinal permeability and its role in the development of cardiovascular complications in persons with inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11): 36–45. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-36-45

✉ *Corresponding author:*

Olga V. Khlynova
olgakhlynova@mail.ru

Olga V. Khlynova, Professor, MD, PhD, DrSci, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy and Cardiology; *ORCID: 0000-0003-4860-0112*

Ekaterina A. Stepina, MD, PhD, Candidate Sci, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Cardiology; *ORCID: 0000-0002-6176-4026*

Summary

Inflammatory bowel diseases (IBD) are one of the most complex and significant problems of modern gastroenterology.

The steady increase in morbidity, complex pathogenetic mechanisms of development, the presence of severe extra-intestinal manifestations and complications make this problem socially significant. The article presents modern views on some aspects of the pathogenesis of IBD. Currently, the key links in the development and progression of IBD, as well as the development of associated cardiovascular diseases are the state of the intestinal microbiota and the level of endotoxemia. The role of trimethylamine N-oxide as a factor in the early development of atherosclerosis in patients with IBD was determined.

Keywords: inflammatory bowel diseases (IBD), ulcerative colitis (UC), Crohn's disease (CD), microbiota, endotoxin, trimethylamine N-oxide, cardiovascular diseases

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), представляют собой хроническое воспаление желудочно-кишечного тракта [1]. ВЗК – это социально значимые заболевания, возникающие, нередко, в раннем возрасте и характеризующиеся высокой частотой инвалидизации и летальных исходов. Начиная со второй половины 20 века, заболеваемость ЯК и БК неуклонно растет. На сегодняшний день ВЗК отнесены к одним из наиболее распространенных болезней желудочно-кишечного тракта в индустриально развитых странах [2]. Так, самая высокая встречаемость отмечена в Северной Америке, и составляет для ЯК 249 на 100 тыс. населения, для БК 319 на 100 тыс. населения, и в странах Европы (ЯК 505 на 100 тыс. населения, БК 322 на 100 тыс. населения). При этом число впервые диагностированных случаев ЯК в Европе составляет 24,3 на 100 тыс. населения, а БК – 12,7 [3].

Начиная с 1990-х годов, отмечен рост заболеваемости ВЗК в развивающихся индустриальных странах Азии, Африки, Южной Америки и России [2,4]. Заболеваемость в России для ЯК составляет 4,1 на 100 тысяч населения, а для БК – 0,8 на 100 тысяч населения. Ежегодный прирост составляет 5–20 случаев на 100 тысяч населения. Так согласно данным Министерства Здравоохранения РФ прирост ЯК с 2012 по 2015 годы составил 31,7%, а БК – 20,4% [5].

Для БК характерно поражение любого отдела ЖКТ, однако чаще в процесс вовлекаются терминальный отдел подвздошной кишки, слепая кишка, прианальная область и толстый кишечник. При ЯК, напротив, преимущественно поражается прямая кишка и может непрерывно вовлекаться в процесс вся толстая кишка. Особенность патологического процесса при БК, а именно, трансмуральный характер воспаления, с вовлечением всех слоев кишечной стенки, характеризуется высокой частотой осложнений заболевания, тогда как при ЯК воспаление ограничено лишь слизистой оболочкой толстой кишки [6].

В последние годы достигнут значительный прогресс в изучении патогенеза ВЗК. Многочисленными исследованиями доказана связь заболеваний с генетическими факторами, состоянием кишечной микробиоты, факторами окружающей среды, а также с особенностями иммунологического ответа организма [7]. Большое значение отводится генетической теории возникновения ВЗК. В подтверждение этого исследователями было выявлено около 240 локусов, ответственных за возникновение ЯК и БК, более 30 из них являются общими для обоих заболеваний [8]. Предполагается, что ВЗК являются многофакторными заболеваниями и обусловлены усиленным иммунным ответом организма на микробиом кишечника у генетически предрасположенных лиц [9].

Немаловажная роль в развитии ЯК и БК отводится состоянию кишечной микробиоты. В кишечнике содержится около 5000 различных видов микроорганизмов, основными представителями являются *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*. Генетический материал бактерий в 100 раз превышает геном человека [10]. При ВЗК наблюдается «болезнезависимая» потеря микробного разнообразия кишечной микрофлоры. Известно, что микробиома кишечника регулирует иммунный ответ. В исследовании *in vivo* на мышах было показано, что особи «свободные от микробов» имеют незрелую лимфоидную ткань, сниженное количество CD4+ Т-лимфоцитов и иммуноглобулинов [11].

Генетически обусловленная повышенная проницаемость кишечного барьера создает возможность для проникновения микробов и их метаболитов, запуску иммунных механизмов и воспалительного ответа [6]. Все больше данных свидетельствуют о том, что проницаемость кишечника может иметь решающее значение, а некоторые авторы даже рассматривали ВЗК как нарушение кишечного барьера [12, 13]. Однако вопрос о том, является ли нарушение слизистого барьера следствием воспалительной реакции или первичным дефектом, вызывающим воспаление слизистой оболочки, до сих пор остается спорным. Некоторые исследования предполагают, что изменение проницаемости кишечника может быть ранним патогенетическим признаком, особенно у пациентов с БК. Прежде всего, речь идет о повышенной парацеллюлярной проницаемости, которая была установлена не только у пациентов в активной стадии заболевания, а также у лиц, находящихся в ремиссии и коррелировала с выраженностью кишечных симптомов даже при отсутствии эндоскопической активности [15]. Кроме того, исследование *in vivo* биоптатов толстой кишки, взятых у пациентов с БК, продемонстрировало равномерное увеличение трансэпителиальной проводимости, несмотря на наличие минимальных эрозивных повреждений слизистой оболочки кишки [16]. Наконец, исследования кишечной проницаемости на животных моделях с БК, подтвердили, что повышенная проницаемость может быть обнаружена до начала воспаления слизистой оболочки [14].

Предполагается, что гены, участвующие в гомеостазе кишечного барьера, определяют и восприимчивость к ВЗК [6]. При БК генетическая предрасположенность дополнительно подтверждается наблюдениями, в которых установлена измененная проницаемость тонкой кишки у 40% родственников, первой степени родства, пациентов с БК, перечисленные изменения связаны с мутациями в гене NOD2/CARD15 [17, 18]. Доказано, что ген NOD2/CARD15, участвует в распознавании бактерий, модулирует как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции и является основным локусом восприимчивости к развитию БК [15]. У трети пациентов с БК имеется связь заболевания с мутацией в нуклеотид-связывающем домене олигомеризации 2 (NOD2) [19]. Так, пациенты, имеющие мутации в гене NOD2, склонны к более тяжелому течению заболевания с выраженным

воспалительным ответом. Рецептор NOD2 играет ключевую роль в распознавании микробных агентов путем определения пептидогликанов (мурамилдипептидом – MDP) клеточных мембран грамотрицательных и грамположительных бактерий [20].

С другой стороны, в ряде клинических исследований не обнаружили корреляции между изменениями проницаемости кишечного барьера и генетическими полиморфизмами. Однако, следует отметить, что приведенные исследования в основном касались спорадических случаев БК. Также известно, что кишечная проницаемость может изменяться под действие факторов окружающей среды, характера питания и эти критерии не были учтены в проведенных исследованиях. Более того, исследование D. Kevans et al. подчеркнуло важность возраста и статуса курения, а не генотипа у родственников [21].

Таким образом, кишечная микробиота изменяется при ВЗК, особенно в ее относительном составе и разнообразии. Это может быть следствием хронического воспаления слизистой оболочки и под влиянием генотипа хозяина, особенно если речь идет о БК, а генотип NOD2/CARD15, как было показано выше, влияет на состав кишечной микробиоты у человека [22]. Дисбиоз кишечника, который имеет место у пациентов с ВЗК, может еще больше усугубить дисфункцию проницаемости путем потери симбиотических отношений между микробиотой и целостностью слизистого барьера [23].

Слизистая оболочка кишечника – это первая линия защиты или своеобразный химический барьер, состоящий из пищеварительных выделений, иммунных молекул, антимикробных пептидов и цитокинов. Этот слой имеет решающее значение для ограничения контакта между кишечным микробиомом и эпителиальными клетками. Энтероэндокринные клетки, секретирующие желудочно-кишечные гормоны, важны для гормональной регуляции, а клетки Панета, которые находятся в основании крипт тонкой кишки, – для иммунологической функции, секретируя антимикробные пептиды, способствующие исключению бактерий с поверхности эпителия. Другие компоненты кишечного эпителия, такие как секреторный иммуноглобулин А (IgA) и кишечные фагоциты или М-клетки, играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа, а именно в доставке антигенов к иммунным клеткам. Иммунные клетки, включая Т-клетки, В-клетки, дендритные клетки и макрофаги, помогают поддерживать гомеостаз кишечника [24].

Иммунный ответ при ВЗК представляет собой сложный процесс и сопровождается повышенной секрецией провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- альфа (TNF-α) и интерферон-гамма (IFNγ), которые вызывают увеличение проницаемости плотного эпителиального соединения, поскольку TNF-α активирует фактор транскрипции NF-κB, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, и снижает уровень белка ZO-1 (основной белок межклеточного контакта). IFNγ, также, вызывает снижение ZO-1, подавляя барьерную функцию плотного

соединения [25]. Стимуляция TNF- α сигнального пути трансдукции NF- κ B регулирует киназу легкой цепи миозина (MLCK), а повышение уровня MLCK приводит к увеличению проницаемости плотных соединений. Это позволяет эндотоксинам (липополисахаридам–ЛПС) просачиваться в кровоток, что приводит к низкодифференцированному воспалению, включая стеатоз и инсулинорезистентность. Поскольку ЛПС могут взаимодействовать с иммунными клетками и адипоцитами, это приводит к потенциально хроническому системному воспалению.

В последнее время накапливаются данные, свидетельствующие о том, что многочисленные метаболиты кишечной микробиоты и эндотоксины вносят вклад в развитие и прогрессирование ЯК и БК, а также в формирование ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотоксины – это комплексы, состоящие из ЛПС, которые образуют основной компонент внешней стенки грамотрицательных бактерий, в то время как экзотоксины определяются как токсины, которые активно секретируются бактериями с сохраненным липидным «эндотоксическим» компонентом [26]. ЛПС состоит из трех частей [27]:

- липид А (жирная кислота и гидрофобный хвост);
- внутреннее и внешнее ядро (олигосахарид, содержащий остатки сахара), делится на;
- боковая цепь О (повторяющиеся остатки сахара).

ЛПС является мощным активатором воспалительного ответа и ключевым патоген-ассоциированным молекулярным паттерном у грамотрицательных бактерий. Даже небольшого количества ЛПС, присутствующего в крови из-за бактериальной флоры, достаточно для того, чтобы вызвать воспалительный ответ через взаимодействие с Toll-подобными рецепторами (TLR) [28]. Следовательно, ЛПС отвечает за патофизиологические симптомы, характерные для инфекции. Способность ЛПС вызывать высвобождение цитокинов из макрофагов и клеток Купфера в печени зависит от типа липидного компонента в структуре ЛПС. TLR-это однодоменные трансмембранные рецепторы, связанные с плазмой, которые относятся к семейству рецепторов распознавания образов (PRRs – pattern recognition receptors), а также к NOD-подобным рецепторам (NLRs). Они являются важными рецепторами врожденной иммунной системы, так как способны обнаруживать наличие микробных инфекций [29]. TLR экспрессируются иммунными клетками, а именно макрофагами, дендритными и некоторыми неиммунными клетками, распознающими различные стимулы, включая молекулярные компоненты (мотивы) микробов, известные как патоген-ассоциированный молекулярный паттерн (PAMP). PAMP, полученные из различных микробов, таких как ЛПС, липопептиды, вирусная двухцепочечная РНК, бактериальная ДНК или из поврежденных клеток, такие как, например, белки теплового шока, инициируют и стимулируют иммунный ответ [30]. Каждый TLR распознает специфические микробные компоненты, и при распознавании PAMP TLR запускает провоспалительный сигнальный путь через специфические адапторные молекулы

и активирует транскрипционные ядерные (NF- κ B) и интерферон-регуляторные факторы, приводящие к иммунному ответу путем продуцирования воспалительных цитокинов, интерферона I типа и других медиаторов воспаления. В нормальных условиях, для устранения инфекции необходимы провоспалительные цитокины и активация микробицидных реакций, однако гиперактивация PRRs может вызвать системные воспалительные реакции [31].

На поверхности клетки первым белком, участвующим в распознавании ЛПС, является ЛПС-связывающий протеин (ЛСБ). ЛСБ присутствует в кровотоке в виде растворимого белка или белка плазматической мембраны, он распознает и образует комплекс с липидом, входящим в состав ЛПС в плазме, позволяя ЛПС «стыковаться» с рецепторным комплексом ЛПС, что приводит к образованию комплекса ЛПС-ЛСБ. ЛСБ позволяет ЛПС взаимодействовать с CD14 на поверхности клетки, связывает ЛСБ и переносит комплекс ЛПС-ЛСБ к ко-рецептору TLR4 [26]. Таким образом, ЛСБ обеспечивает первый этап в процессе формирования иммунного ответа, приводит к активации макрофагов, которые, в свою очередь, ответственны за синтез провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1, интерлейкин 2, интерлейкин 6, интерлейкин 8 и TNF- α . Таким образом ЛПС оказывают значительное влияние на сигнальные механизмы, повышая кишечную проницаемость и запуская патологическую воспалительную реакцию.

В последние годы особое внимание ученых привлекла роль N-оксида триметиламина (ТМАО) в развитии и прогрессировании ВЗК, а также в развитии сердечно-сосудистых осложнений. ТМАО представляет собой четвертичное аминное соединение с формулой $(\text{CH}_3)_3\text{NO}$ и молекулярной массой 75,1 Да. Это бесцветное, не имеющее запаха твердое вещество, растворимое в воде и обычно находящееся в форме дигидрата. Триметиламин (ТМА) – предшественник ТМАО вырабатывается анаэробными бактериями желудочно-кишечного тракта путем переваривания пищевого фосфатидилхолина и карнитина в процессе совместного метаболизма микроорганизмов и хозяина. В кишечнике ТМА метаболизируется микробиотой из холина и L-карнитина, затем переносится в печень и окисляется флавиносодержащей монооксигеназой 3 (FMO3) с образованием ТМАО [32].

В организме ТМАО выполняет множество важных физиологических и биохимических функций, стабилизируя структуры белка, а также регулируя осмотическую устойчивость к ионной нестабильности и к давлению воды [33].

Известно, что на биосинтез ТМАО влияют следующие факторы. Первый – это состав пищи. Существуют доказательства того, что потенциальными источниками ТМАО являются холин и L-карнитин из ежедневного рациона [32]. Пищевые источники, включая красное мясо, рыбу, птицу и яйца, богаты холином [34]. Исследования показывают, что высокий уровень пищевого фосфатидилхолина приводит к повышению концентрации ТМАО в плазме крови мышей и человека

[35]. Вторым фактором, влияющим на биосинтез ТМАО, является микробная активность кишечника. Доказано, что ТМАО является ко-метаболитом кишечной микробиоты и хозяина. Поступающие с пищей холин и L-карнитин метаболизируются кишечной микробиотой в ТМА в кишечнике [36]. В ряде исследований подтверждена незаменимая роль кишечной микробиоты в биосинтезе ТМАО. Данные исследования показывают, что мыши без микробов (гнотобиоты) не могут производить ТМА, а лечение антибактериальными препаратами мышей, имеющих изначально нормальную микрофлору, может уменьшить образование ТМА в результате гибели кишечных бактерий. Кроме того, трансплантация холин-превращающих бактерий гнотобиотическим мышам может увеличить выработку ТМА и снизить концентрацию холина в сыворотке крови [37]. Также, были идентифицированы восемь различных штаммов бактерий, участвующих в образовании ТМА, включая *Anaerococcus hydrogenalis*, *Clostridium asparagiforme*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium sporogenes*, *Edwardsiella tarda*, *Escherichia fergusonii*, *Proteus penneri* и *Providencia rettgeri* [38]. В исследовании 2018 года Jin Geng et al. установили, что связанные с ВЗК изменения в микробиоме кишечника могут привести к специфическим для заболевания изменениям концентрации ТМАО в плазме крови. С использованием метода жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии, учеными были исследованы уровни ТМАО, холина и карнитина в плазме крови у 479 испытуемых, из них 373 контрольные и 106 ВЗК. Было отмечено, что в группе ВЗК наблюдалось снижение уровня ТМАО по сравнению с контрольной группой. Кроме того, было установлено, что концентрация ТМАО зависела от тяжести атаки ЯК. Авторы пришли к выводу о том, что ТМАО может использоваться в качестве биомаркера для диагностики ВЗК, а также для оценки активности заболевания у пациентов с ЯК [39].

Многими учеными ТМАО назван новым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время имеются убедительные доказательства, свидетельствующие о прямой связи между ТМАО и патогенезом атеросклероза. Кроме того, большое внимание привлекли механизмы запуска атеросклероза при высоком уровне ТМАО. В эксперименте Yarong Liu и Min Dai *in vivo* и *in vitro* был продемонстрирован атерогенный эффект ТМАО. Мышей кормили высокожирной диетой и давали воду с ТМАО в течение 8 недель. Для оценки атерогенного эффекта ТМАО *in vivo* использовали гистологический и иммуногистологический анализы. Было установлено, что ТМАО значительно способствовал прогрессированию бляшек у мышей получавших высокожирную диету в течение 8 недель. Кроме того, при поражении бляшек ТМАО усиливал активацию макрофагов, экспрессию CD36 и провоспалительных цитокинов. *In vitro* ТМАО увеличивал миграцию макрофагов и экспрессию TNF- α , IL-6 и ICAM1 [40, 41].

Другое исследование показало, что ТМАО может вызывать развитие атеросклероза через избыточное накопление холестерина и образование пенистых клеток путем повышения уровня мРНК

кластера дифференцировки 36 (CD36) и рецептора-поглотителя A1 (SR-A1) [34]. Zhu et al. подтвердили, что прямое воздействие ТМАО на тромбоциты может усиливать активацию тромбоцитов за счет увеличения высвобождения Ca²⁺ из внутриклеточных хранилищ. Кроме того, ученые доказали, что ТМАО оказывает влияние на воспалительное повреждение эндотелия. Что было подтверждено как в исследованиях *in vivo*, так и в исследованиях *in vitro* [37].

Исследование Chen et al. продемонстрировало, что в процессе старения повышается уровень циркулирующего ТМАО, который может индуцировать высвобождение воспалительных цитокинов: TNF- α , интерлейкин-1 β и интерлейкин-10, способствующих развитию различных сердечно-сосудистых событий, а том числе и атеросклероза [42].

Оказывая проатерогенное действие, ТМАО воздействует на традиционные факторы риска атеросклероза, и ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых событий. [42]. В исследовании, включающем 4007 участников, были отмечены повышенные концентрации ТМАО в плазме крови и определена связь с высоким риском основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 3-х летнего наблюдения [35]. В поперечном исследовании 227 пациентов более высокие уровни ТМАО в сыворотке крови были ассоциированы с увеличением числа инфарктов коронарных артерий у пациентов, перенесших сердечно-сосудистые операции. [43]. Кроме того, в 5-летнем исследовании принимали участие пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца. Результаты показали, что повышенные уровни ТМАО в плазме крови были связаны с развитием коронарных катастроф и пятилетней смертностью. [44]. Несколько исследований показали, что высокий уровень ТМАО в плазме может вызывать эндотелиальную дисфункцию и воспаление сосудов из-за усиления окислительного стресса [45].

Таким образом, ТМАО можно рассматривать как независимый фактор риска развития ВЗК и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Воспаление уже давно ассоциируется с развитием ССЗ. Несмотря на то, что роль воспаления в развитии ССЗ предполагалась достаточно давно, лишь недавно эти патологические состояния были изучены более детально [46]. На сегодня хорошо известна связь ССЗ с некоторыми ревматологическими заболеваниями, такими как ревматоидный артрит и системная красная волчанка; однако связь между ВЗК и ССЗ до сих пор дискутируется [47].

Изменение микробного состава кишечника является пусковым фактором в развитии различных воспалительных заболеваний, например, атеросклероза. [48].

Предполагается, что иммунная система кишечника играет ключевую роль в процессе атерогенеза. Макрофаги собственной пластинки кишечника являются противовоспалительными агентами и регулируют механизмы, которые создают минимальное повреждение тканей при элиминации бактерий [49]. Учитывая разнообразие и плотность кишечных микробов, нарушение этого

гармоничного баланса может привести к быстрому росту бактерий, воспалению и иммунной дисрегуляции [50]. В этом процессе были специально идентифицированы нитчатые и жгутиковые бактерии. Эти бактерии индуцируют аутоиммунную дисфункцию и выраженную воспалительную реакцию, нарушающую слизистый барьер кишечника [51]. Как уже было сказано выше, синтезируемые грамотрицательными бактериями эндотоксины, такие как ЛПС, могут затем пересекать слизистый барьер кишечника, активируя иммунные и эндотелиальные клетки, приводя к образованию атерогенных бляшек. Многочисленными исследованиями подтверждено, что ЛПС повреждает эндотелий через активацию провоспалительных цитокинов, макрофагов и усиление окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что увеличивает риск развития ассоциированных с атеросклерозом ССЗ [52, 53].

Считается, что пациенты с ВЗК имеют высокий риск развития сердечнососудистых осложнений. Ученые из медицинского центра Кливленда (Огайо, США) (Muhammad Siyab Panhwar et al.) проанализировали базы данных, включающие более 29 млн пациентов с ЯК и БК. И установили, что у пациентов с ВЗК риск развития инфаркта миокарда значительно выше, чем в общей популяции (ЯК 6,7% против БК 8,8% против 3,3% без ВЗК, отношение шансов [ОШ] для ЯК 2,09 [2,04–2,13] и БК 2,79 [2,74–2,85] [54]. А в ретроспективном когортном исследовании, проведенном с 2008–2013 во Франции и включающем более 200 тыс. пациентов с ВЗК, выявлено, что у больных ВЗК достоверно возрастает риск развития ишемической болезни сердца (стандартизированный показатель заболеваемости (SIR) составил 1.17 ($P < 0.001$)), цереброваскулярной болезни (1.27 ($P < 0.001$)), болезни периферических артерий (1.19 ($P < 0.001$)). При этом частота артериальных событий находится в прямой зависимости от активности заболевания БК (коэффициент рисков, 1.74) и ЯК (коэффициент рисков, 1.87). Кроме того, наибольший риск ССЗ был отмечен при БК в возрасте до 55 лет (SIR, 1.56), затем следовали пациенты в возрасте 55–74 лет (SIR, 1.38) и лица ≥ 75 лет (SIR, 1.13). Тогда как в группе больных язвенным колитом риск был выше только для индивидуумов 55–74 лет [55].

В исследовании 2014 г. Owczarek et al было установлено, что пациенты с ВЗК имеют высокий риск развития тромботических осложнений. Риск тромбообразования повышается при активности заболевания. Это обусловлено изменениями ряда параметров коагуляционно-фибринолитической системы, а именно, активацией прокагулянтов (тромбоциты, фибриноген, фактор фон Виллебранда, фактор коагуляции IX, ингибитор активатора плазминогена-1) и повышением факторов активации коагуляции (Д-димер, продукты деградации фибриногена и протромбиновые фрагменты) на фоне снижения антикоагулянтной активности (протеин S и антитромбин) [56].

ВЗК являются состоянием «хронического системного воспаления». На сегодня доказано, что системное воспаление сопряжено с развитием эндотелиальной дисфункции и с ускоренным

атеросклерозом. В ряде исследований показано, что у пациентов с ВЗК увеличивается толщина интимы сонных артерий, изменяется жесткость стенки артерий, увеличивается количество циркулирующих воспалительных цитокинов и, как следствие, развивается эндотелиальная дисфункция [46]. Кроме того, в работе S. Aniwani et al. было установлено, что у пациентов с БК в 4–5 раз повышен уровень гомоцистеина, который, как известно, индуцирует окислительный стресс, вызывая эндотелиальную дисфункцию и повышая риск развития атеросклероза. [57]. Таким образом, у пациентов с ВЗК имеется доказанный повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом (ACSVD). Несколько крупных мета-анализов и когортных исследований продемонстрировали повышение частоты развития ишемической болезни сердца у молодых пациенток с ВЗК. В одном из таких исследований, опубликованного в 2019 году, в котором приняли участие более 29 миллионов пациентов, было установлено, что распространенность острого инфаркта миокарда (ОИМ) была выше как у пациентов с ЯК, так и с БК по сравнению с пациентами без ВЗК. При этом авторы отметили, что у молодых пациенток в возрастной категории от 30 до 34 лет риск развития ОИМ был самым высоким [58]. В другом исследовании, проведенном в 2017 году Feng W. et al., также был подтвержден повышенный риск развития ишемической болезни сердца у пациентов с ВЗК по сравнению с сопоставимым контролем без ВЗК (RR=1,244) [59].

В подтверждение теории атерогенеза при ВЗК, в ряде экспериментальных исследований, изучены потенциальные положительные эффекты статинов на состояние кишечной микробиоты и течение заболевания при ЯК и БК. Так, в работе S. Bereswill et al. было установлено, что прием симвастина приводил к существенному изменению состава кишечной микрофлоры на модели илеита, вызванном *Toxoplasma gondii* [60, 61]. А в работе O. Grip et al. 10 пациентам с болезнью Крона (БК) в дополнение к стандартной базисной терапии был добавлен аторвастатин в дозе 80 мг/сутки. Через 13 недель у 8 из 10 пациентов было установлено снижение уровня СРБ на 44% ($p = 0,008$), также у 8 из 10 пациентов была отмечена тенденция к снижению фекального кальпротектина на 48% [62].

Несмотря на наличие, казалось бы, доказанной связи ВЗК с развитием атеросклероза и частотой возникновения ACSVD, данный вопрос остается открытым. Два крупных исследования случай-контроль не выявили повышенного риска ОКС при БК и ЯК независимо друг от друга с поправкой на традиционные сердечно-сосудистые факторы риска. [63, 64]. Аналогичным образом, E. L. Barnes et al., при анализе национальной базы данных стационарных пациентов США, за период с 2000 по 2011 гг. зафиксировал снижение частоты госпитализаций по поводу ОКС у пациентов с ВЗК по сравнению с общей популяцией [65].

Другие исследования отмечают увеличение выживаемости на 25% пациентов с ЯК и БК, госпитализированных по поводу ОКС. При этом авторы отмечают, что при наличии у пациентов хронической

сердечной недостаточности выживаемость резко снижается [66]. Работа A. R. M. Sridhar et al. хоть и подтверждают повышенную частоту тромбозом-болических осложнений у пациентов с ВЗК, однако авторы отмечают меньшее количество пациентов умерших от ОИМ по сравнению с аналогичными контрольными группами [67]. Предположительно, данный факт снижения частоты летальных исходов от ACSVD обусловлен тем, что пациенты с ВЗК исходно находятся в «провоспалительном» состоянии. В момент возникновения стрессового состояния, такого как, например, ОИМ, организм, по-видимому, в меньшей степени восприимчив к воздействию циркулирующих провоспалительных цитокинов.

Кроме того, подавляющее большинство исследований, включающих оценку липидов у пациентов с ВЗК, показали значительно более низкие уровни липидов крови по сравнению с пациентами без ВЗК [68]. G. Romanato et al. сравнивали уровни липидов у 94 пациентов с ВЗК со здоровыми субъектами и были обнаружены более низкие уровни общего холестерина и ЛПНП у пациентов с ВЗК в группе пациентов с ВЗК. Авторы отметили, что подобные изменения более выражены у пациентов с БК по сравнению с ЯК [69]. Тем не менее, даже при более низком уровне липидов крови у пациентов с ВЗК имело место увеличение толщины сонной артерии, повышенные концентрации гомоцистеина и СРБ сыворотки крови [70].

Недавнее крупное когортное исследование показало более низкую частоту встречаемости артериальной гипертензии у пациентов с ВЗК по сравнению с общей популяцией [71]. Несмотря на это, авторы отметили, что у пациентов с ВЗК все же наблюдалось парадоксальное увеличение случаев острого коронарного синдрома (ОКС), что свидетельствует о более специфичной для заболевания независимой ассоциации с ACSVD.

На сегодня доказано, что уровень ИМТ оказывает значимое влияние, как на течение заболевания, так и на развитие ассоциированный

сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя в целом пациенты с ВЗК, как правило, имеют более низкий ИМТ. Несколько крупных ретроспективных исследований показали двукратный риск развития ВЗК у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами имеющими нормальный ИМТ. Интересно, что этот риск был обнаружен только при БК [72]. Кроме того, у тучных пациентов с БК риск обострения заболевания в три раза выше, чем у пациентов с нормальной массой тела. Одним из объяснений этого является изменение всасывания лекарственных препаратов в кишечнике и усиление воспалительного ответа у пациентов с ожирением. В ретроспективной когорте из 124 пациентов с ВЗК, получавших инфликсимаб для контроля воспаления кишечника, на каждый 1 кг/м² большего ИМТ была на 6% выше вероятность развития вспышки БК и на 30% выше вероятность развития вспышки ЯК, несмотря на продолжающуюся медикаментозную терапию [73].

Женщины с ВЗК имеют более высокий риск развития ACSVD по сравнению с мужчинами, и этот риск более выражен у молодых пациенток [74]. Женщины, по-видимому, несут большую воспалительную нагрузку, чем мужчины, о чем свидетельствуют более высокие исходные уровни СРБ, чем у мужчины [75].

Таким образом, большинство приведенных научных данных демонстрируют, что у пациентов с ВЗК имеются высокие риски развития ассоциированных с атеросклерозом сердечно-сосудистых событий. Ключевая патогенетическая роль в возникновении и прогрессировании ВЗК, а также в формировании ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний отводится состоянию микробиоты, формированию повышенной проницаемости кишечного барьера и проникновению метаболитов бактерий в кровь. Повышенные уровни эндотоксинов и ТМАО крови являются предикторами неблагоприятного прогноза для пациентов с ЯК и БК.

Литература | References

- Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res.* 2019;2019:72472382019. doi: 10.1155/2019/7247238
- Ng S.C., Shi H. Y., Hamidi N. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2018;390(10114): 2769–2778. doi: 10.1016/S0140–6736(17)32448–0
- Molodecky N.A., Soon I. S., Rabi D.M. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46–54. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001
- Belousova E. A. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Russia. *Falk Symposium.* 2006: 31.
- Knyazev O.V., Shkurko T. V., Fadeyeva N. A., Bakulin I. G., Bordin D. S. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease. Yesterday, today, tomorrow. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;(3):4–12. (In Russ.) Князев О. В., Шкурко Т. В., Фадеева Н. А., Бакулин И. Г., Бордин Д. С. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;139(3): 4–12.
- Khor B., Gardet A., Xavier R. J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2011;474(7351): 307–317. doi: 10.1038/nature10209
- Kaser A., Zeissig S., Blumberg R. S. Inflammatory bowel disease. *Annual Review of Immunology.* 2010;28: 573–621. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409–101225
- Peters L.A., Perrigoue J., Mortha A. et al. A functional genomics predictive network model identifies regulators of inflammatory bowel disease. *Nature Genetics.* 2017;49(10): 1437–1449. doi: 10.1038/ng.3947
- Coskun M. Intestinal epithelium in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Medicine.* 2014;1:24. doi: 10.3389/fmed.2014.00024.
- Nishida A., Inoue R., Inatomi O. et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2018; 11(1):1–10. doi: 10.1007/s12328–017–0813–5

11. Fritz J.V., Desai M.S., Shah P., Schneider J.G., Wilmes P. From meta-omics to causality: Experimental models for human microbiome research. *Microbiome*. 2013;1(1):14. doi: 10.1186/2049-2618-1-14.
12. Antoni L., Nuding S., Wehkamp J., Stange E.F. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(5):1165-1179. doi: 10.3748/wjg.v20.i5.1165
13. Jager S., Stange E.F., Wehkamp J. Inflammatory bowel disease: an impaired barrier disease. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2013; 398(1):1-12. doi: 10.1007/s00423-012-1030-9
14. Teshima W., Dieleman L.A., Meddings J.B. Abnormal intestinal permeability in Crohn's disease pathogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1258:159-165. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06612.x
15. Vivinus-Nebot M., Frin-Mathy G., Bziouche H. et al. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. *Gut*. 2014; 63(5):744-752. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304066
16. Zeissig S., Bürgel N., Günzel D. et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut*. 2007; 56(1): 61-72. doi: 10.1136/gut.2006.094375
17. Fries W., Renda M.C., Lo Presti M.A. et al. Intestinal permeability and genetic determinants in patients, first-degree relatives, and controls in a high-incidence area of Crohn's disease in Southern Italy. *The American Journal of Gastroenterology*. 2005;100(12): 2730-2736. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00325.x
18. Buhner S., Buning C., Genschel J. et al. Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation? *Gut*. 2006; 55(3): 342-347. doi: 10.1136/gut.2005.065557
19. Bamias G., Nyce M.R., De La Rue S.A., Cominelli F. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Annals of Internal Medicine*. 2005; 143(12): 895-904. doi: 10.7326/0003-4819-143-12-200512200-00007
20. Strober W., Watanabe T. NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease. *Mucosal Immunology*. 2011; 4(5):484-495. doi: 10.1038/mi.2011.29.
21. Kevans D., Turpin W., Madsen K. et al. Determinants of intestinal permeability in healthy first-degree relatives of individuals with Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015;21(4):879-887. doi: 10.1097/MIB.0000000000000323
22. Rehman A., Sina C., Gavrilova O. et al. Nod2 is essential for temporal development of intestinal microbial communities. *Gut*. 2011;60(10): 1354-1362. doi: 10.1136/gut.2010.216259
23. Fava F., Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend of foe? *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17(5):557-566, doi: 10.3748/wjg.v17.i5.557
24. Chelakkot C., Ghim J., Ryu S.H. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med*. 2018;50(8):1-9. doi: 10.1038/s12276-018-0126-x
25. Smyth D., Phan V., Wang A., McKay D.M.. Interferon- γ -induced increases in intestinal epithelial macromolecular permeability requires the Src kinase Fyn. *Lab Invest*. 2011;91(5):764-777. doi: 10.1038/labinvest.2010.208
26. Schultz C. Lipopolysaccharide, structure and biological effects. *Gen Intern Med Clin Innov*. 2018;3:1-2. doi: 10.15761/GIMCI.1000152
27. Kim S., Patel D.S., Park S., Slusky J., Klauda J.B., Widmalm G. et al. Bilayer Properties of Lipid A from Various Gram-Negative Bacteria. *Biophys J*. 2016;111(8):1750-1760. doi: 10.1016/j.bpj.2016.09.001.
28. Rhee S.H. Lipopolysaccharide: Basic Biochemistry, Intracellular Signaling, and Physiological Impacts in the Gut. *Intest Res*. 2014;12(2):90-95. doi: 10.5217/ir.2014.12.2.90
29. Jang J.H., Shin H.W., Lee J.M., Lee H.W., Kim E.C., Park S.H. An Overview of Pathogen Recognition Receptors for Innate Immunity in Dental Pulp. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:794143. doi: 10.1155/2015/794143
30. Mogensen T.H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(2):240-273. doi: 10.1128/CMR.00046-08
31. Kawasaki T., Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol*. 2014; 5:461. doi: 10.3389/fimmu.2014.00461
32. Koeth R. A., Levison B.S., Culley M.K. et al. γ -Butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO. *Cell Metabolism*. 2014;20(5):799-812. doi: 10.1016/j.cmet.2014.10.006
33. Yancey P.H. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cytoprotectants in high osmolarity and other stresses. *Journal of Experimental Biology*. 2005;208(Pt 15):2819-2830. doi: 10.1242/jeb.01730
34. Zeisel S.H., da Costa K.A. Choline: an essential nutrient for public health. *Nutrition Reviews*. 2009;67(11):615-623. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00246.x
35. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *The New England Journal of Medicine*. 2013;368(17):1575-1584. doi: 10.1056/NEJMoa1109400
36. Brown J.M., Hazen S.L. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. *Annual Review of Medicine*. 2015;66(1):343-359. doi: 10.1146/annurev-med-060513-093205.
37. Zhu W., Gregory J.C., Org E. et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell*. 2016;165(1):111-124. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.011
38. Romano K. A., Vivas E.I., Amador-Nogues D., Rey F.E. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *mBio*. 2015;6(2): e02481. doi: 10.1128/mBio.02481-14.
39. Geng J., Yang C., Wang B., Zhang X. et al. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway. *Biomed Pharmacother*. 2018;97:941-947. doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.016
40. Liu Y., Dai M. Trimethylamine N-Oxide Generated by the Gut Microbiota Is Associated with Vascular Inflammation: New Insights into Atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2020; 2020:4634172. doi: 10.1155/2020/4634172.
41. Seldin M.M., Meng Y., Qi H. et al. Trimethylamine N-Oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear Factor- κ B. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(2): e002767. doi: 10.1161/JAHA.115.002767.
42. Li T., Chen Y., Gua C., Li X. Elevated circulating trimethylamine N-oxide levels contribute to endothelial dys-

- function in aged rats through vascular inflammation and oxidative stress. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:350. doi: 10.3389/fphys.2017.00350
43. Mafune A., Iwamoto T., Tsutsumi Y. et al. Associations among serum trimethylamine-N-oxide (TMAO) levels, kidney function and infarcted coronary artery number in patients undergoing cardiovascular surgery: a cross-sectional study. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2016;20(5):731–739. doi: 10.1007/s10157-015-1207-y
 44. Senthong V., Wang Z., Li X. S. et al. Intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide and 5-year mortality risk in stable coronary artery disease: the contributory role of intestinal microbiota in a COURAGE-like patient cohort. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(6): e002816. doi: 10.1161/JAHA.115.002816
 45. Ke Y., Li D., Zhao M. et al. Gut flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide accelerates endothelial cell senescence and vascular aging through oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018;116:88–100. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.007
 46. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685–1695. doi: 10.1056/NEJMra043430
 47. Lindhardsen J., Ahlehoff O., Gislason G. H., Madsen O. R. et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):929–934. doi: 10.1136/ard.2010.143396
 48. Kim D., Zeng M. Y., Nunez G. The interplay between host immune cells and gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *Exp. Mol. Med*. 2017;49(5): e339. doi: 10.1038/emm.2017.24.
 49. Steinbach E.C., Plevy S.E. The role of macrophages and dendritic cells in the initiation of inflammation in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(1):166–175. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182a69dca.
 50. Denning T. L., Wang Y. C., Patel S. R., Williams I. R., Pulendran B. Lamina propria macrophages and dendritic cells differentially induce regulatory and interleukin 17-producing T cell responses. *Nat Immunol*. 2007;8(10):1086–1094. doi: 10.1038/ni1511
 51. Boyapati R., Satsangi J., Ho G. T. Pathogenesis of Crohn's disease. *F1000Prime Rep*. 2015;7:44. doi: 10.12703/P7-44
 52. Bradford K., Shih D. Q. Optimizing 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2011;17(37):4166–4173. doi: 10.3748/wjg.v17.i37.4166
 53. Poon S.S., Asher R., Jackson R., Kneebone A., Collins P. et al. Body mass index and smoking affect thioguanine nucleotide levels in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(8): 640–646. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv084
 54. Panhwar M. S., Mansoor E., Al-Kindi S.G., Sinh P., Katz J. et al. Risk of Myocardial Infarction in Inflammatory Bowel Disease: A Population-based National Study. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2019; 25(6):1080–1087. doi: 10.1093/ibd/izy354
 55. Kirchgessner J., Beaugerie L., Carrat F., Nyboe Andersen N., Jess T., Schwarzsinger M. Increased risk of acute arterial events in young patients with severely active inflammatory bowel disease: a nationwide French cohort study. *Gut*. 2018;67(7):1261–1268. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314015
 56. Owczarek D., Cibor D., Glowacki M. K., Rodacki T., Mach T. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):53–63. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.53
 57. Aniwan S., Park S. H., Loftus E. V. Epidemiology, natural history, and risk stratification of Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46 (3): 463–480. doi: 10.1016/j.gtc.2017.05.003
 58. Panhwar M. S., Mansoor E., Al-Kindi S.G., Sinh P., Katz J., Oliveira G.H. et al. Risk of myocardial infarction in inflammatory bowel disease: a population-based national study. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(6):1080–1087. doi: 10.1093/ibd/izy354
 59. Feng W., Chen G., Cai D., Zhao S., Cheng J., Shen H. Inflammatory bowel disease and risk of ischemic heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8): e005892. doi: 10.1161/JAHA.117.005892
 60. Genkel V. V., Shaposhnik I. I. Inflammatory Bowel Disease and Statins. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):7–13. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-7-13
Генкель В. В., Шапошник И. И. Воспалительные заболевания кишечника и статины. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):7–13.
 61. Bereswill S., Muñoz M., Fischer A., et al. Anti-inflammatory effects of Resveratrol, Curcumin and simvastatin in acute small intestinal inflammation. *PLoS One*. 2010;5(12): e15099. doi: 10.1371/journal.pone.0015099
 62. Grip O., Janciauskiene S., Bredberg A. Use of atorvastatin as an anti-inflammatory treatment in Crohn's disease. *Br J Pharmacol*. 2008;155(7):1085–1092. doi: 10.1038/bjp.2008.369
 63. Osterman M.T., Yang Y.X., Brensinger C., Forde K. A., Lichtenstein G. R., Lewis J. D. No increased risk of myocardial infarction among patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(10):875–880. doi: 10.1016/j.cgh.2011.06.032
 64. Ruisi P., Makaryus J. N., Ruisi M., Makaryus A. N. Inflammatory bowel disease as a risk factor for premature coronary artery disease. *J Clin Med Res*. 2015;7(4):257–261. doi: 10.14740/jocmr2102w
 65. Barnes E. L., Beery R.M., Schulman A. R., McCarthy E.P., Korzenik J. R., Winter R. W. Hospitalizations for acute myocardial infarction are decreased among patients with inflammatory bowel disease using a nationwide inpatient database. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22 (9): 2229–2237. doi: 10.1097/MIB.0000000000000899
 66. Ehrenpreis E. D., Zhou Y., Alexoff A., Melitas C. Effect of the diagnosis of inflammatory bowel disease on risk-adjusted mortality in hospitalized patients with acute myocardial infarction, congestive heart failure and pneumonia. *PLoS One*. 2016;11(7): e0158926. doi: 10.1371/journal.pone.0158926
 67. Sridhar A. R.M., Parasa S., Navaneethan U., Crowell, Olden K. Comprehensive study of cardiovascular morbidity in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohn's Colitis*. 2011;5(4):287–294. doi: 10.1016/j.crohns.2011.01.011
 68. Agouridis A. P., Elisaf M., Milionis H. J. An overview of lipid abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2011;24(3):181–187.
 69. Romanato G., Scarpa M., Angriman I., Faggian D. et al. Plasma lipids and inflammation in active inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(3):298–307. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03886.x

70. Dagli N., Poyrazoglu O. K., Dagli A. F., Sahbaz F., Karaca I., Kobat M. A. et al. Is inflammatory bowel disease a risk factor for early atherosclerosis? *Angiology*. 2010;61(2):198–204. doi: 0.1177/0003319709333869
71. Geerling B. J., Badart-Smook A., Stockbrugger R. W., Brummer R. J. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(6):514–521. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601049
72. Khalili H., Ananthakrishnan A. N., Konijeti G. G., Higuruchi L. M. et al. Measures of obesity and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(2): 361–368. doi: 10.1097/MIB.0000000000000283
73. Harper J. W., Sinanan M. N., Zisman T. L. Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2118–2124. doi: 10.1097/MIB.0b013e31829cf401
74. Halling M. L., Kjeldsen J., Knudsen T., Nielsen J., Hansen L. K. Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases. *World J Gastroenterol*. 2017;23(33):6137–6146. doi: 10.3748/wjg.v23.i33.6137
75. Kappelman M. D., Galanko J. A., Porter C. Q., Sandler R. S. Association of paediatric inflammatory bowel disease with other immune-mediated diseases. *Arch Dis Child*. 2011;96(11):1042–1046.