

*На правах рукописи*



**Исаев Георгий Олегович**

**Влияние воспалительных заболеваний кишечника на развитие атеросклероза**

3.1.20. Кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерство здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент, профессор РАН

**Трушина Ольга Юрьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Бубнова Марина Геннадьевна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, руководитель отдела

**Кисляк Оксана Андреевна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, почетный заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «08» сентября 2026 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ г

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Брагина Анна Евгеньевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Атеросклероз остаётся ведущей причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в мире, включая Россию и страны Восточной Европы [Roth G. A., 2020]. Современная концепция атерогенеза рассматривает его как хронический иммуновоспалительный процесс, в котором системное и сосудистое воспаление играет ключевую роль в инициации и прогрессировании поражения сосудистой стенки [Libby P., 2002; Libby P., 2021]. Подтверждением данной теории служат клинические наблюдения у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, псориаз и системная красная волчанка, для которых характерно повышение сердечно-сосудистого риска [Ridker P. M., 2017].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — болезнь Крона и язвенный колит — характеризуются хроническим рецидивирующим течением и системным воспалительным ответом [Chang J. T., 2020]. В последние годы активно обсуждается их связь с повышением сердечно-сосудистого риска и более частым развитием атеросклеротического поражения артерий [Feng W., 2017; Cainzos-Achirica M., 2020]. Согласно данным эпидемиологических исследований и мета-анализов, у пациентов с ВЗК риск ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и инсульта на 15–25% выше по сравнению с общей популяцией, особенно при длительном и активном течении заболевания [Wu H., 2022].

Ключевым патогенетическим механизмом рассматривается хроническое системное воспаление: повышение уровней провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка и других маркеров воспаления способствует развитию эндотелиальной дисфункции, активации тромбоцитов и формированию субклинического атеросклероза [Libby P., 2021; Ridker P. M., 2017]. Дополнительный вклад в прогрессирование атеросклеротического процесса могут вносить тромботические осложнения и изменения липидного профиля при ВЗК [Kirchgesner J., 2020].

Современные публикации подчёркивают необходимость комплексной оценки сердечно-сосудистого статуса у пациентов с ВЗК с учётом не только традиционных факторов риска, но и маркеров воспаления, показателей сосудистой жёсткости и ультразвуковой оценки брахиоцефальных артерий для выявления субклинических изменений [Stein J. H., 2008; Touboul P. J., 2012; Lorenz M. W., 2007]. Однако влияние хронического системного воспаления при ВЗК на патогенез и прогрессирование атеросклероза остаётся изученным недостаточно полно, отсутствуют унифицированные протоколы ранней диагностики сосудистых поражений у данной категории больных, а данные для российской популяции ограничены [Миронова О. Ю., 2021].

Таким образом, комплексное изучение ранних структурно-функциональных изменений сосудистой стенки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и уточнение их

сердечно-сосудистого риска с учётом воспалительного компонента представляет собой актуальную научную и клиническую задачу.

### **Степень разработанности темы исследования**

Проблема сердечно-сосудистого риска у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в последние десятилетия активно изучается, о чём свидетельствуют эпидемиологические исследования и мета-анализы, демонстрирующие повышение частоты ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта и тромбоэмболических осложнений у больных болезнью Крона и язвенным колитом, особенно при длительном и активном течении процесса. Накапливаются данные о субклиническом атеросклерозе при ВЗК (утолщение комплекса интима–медиа сонных артерий, изменения показателей артериальной жёсткости, лодыжечно-плечевого индекса) и о роли системного воспаления, провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка в ускорении атерогенеза. Вместе с тем имеющиеся работы разнородны по дизайну, включают ограниченные выборки, используют различные критерии оценки сосудистого статуса и, как правило, не предусматривают одновременный комплексный анализ воспалительных маркеров, ультразвуковых показателей субклинического атеросклероза и стандартных шкал сердечно-сосудистого риска в одной когорте пациентов. Вопрос о включении ВЗК в модели стратификации сердечно-сосудистого риска остаётся дискуссионным, традиционные шкалы, ориентированные преимущественно на классические факторы, нередко недооценивают риск у больных с хроническим воспалением, а отечественные исследования по данной проблеме немногочисленны и фрагментарны, что определяет необходимость дальнейших комплексных клинико-инструментальных исследований в этой области.

### **Цель и задачи исследования**

Цель исследования: определение особенностей ранних структурно-функциональных изменений сосудистой стенки, отражающих развитие атеросклероза, и оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом с учётом системного воспаления на основе комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования (ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий, оценка артериальной жёсткости и расчёт риск-шкал).

Для достижения цели исследования были сформированы следующие задачи:

1. Проанализировать показатели системного воспаления (С-реактивный белок, фибриноген и др.) у пациентов с болезнью Крона, язвенным колитом и в контрольной группе, а также оценить возможные связи повышенных показателей воспаления с ранними атеросклеротическими изменениями;
2. Оценить по данным ультразвуковой доплерографии структурные характеристики брахиоцефальных артерий (толщину комплекса интима–медиа, диаметр, наличие и

выраженность атеросклеротических бляшек) у пациентов с ВЗК и в контрольной группе;

3. Исследовать функциональное состояние артериального русла у больных ВЗК и лиц контроля по показателям артериальной жёсткости (CAVI), лодыжечно-плечевого индекса (ABI) и гемодинамики кровотока в магистральных артериях;

4. Оценить 10-летний расчётный сердечно-сосудистый риск по шкале Фрамингема у пациентов с ВЗК и лиц контрольной группы и сопоставить его с выявленными структурными и функциональными сосудистыми изменениями.

5. Выделить наиболее информативные ультразвуковые и лабораторные методы ранней диагностики атеросклеротического поражения у пациентов с ВЗК и разработать предварительные рекомендации по комплексной стратификации сердечно-сосудистого риска с учётом системного воспалительного компонента.

### **Научная новизна**

Впервые на российской когорте пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника выполнена комплексная оценка субклинического атеросклероза на основе стандартизованного протокола, объединяющего ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (ТКИМ/атеросклеротические бляшки), показатели артериальной жёсткости и лабораторные маркеры системного воспаления.

Впервые показано, что у пациентов с ВЗК имеется несоответствие между расчётным 10-летним сердечно-сосудистым риском по шкале Фрамингема и фактическими признаками раннего атерогенеза: при сопоставимых традиционных факторах риска инструментальные маркёры сосудистого ремоделирования выявляются чаще.

Установлено, что наличие ВЗК и длительность заболевания независимо ассоциированы с утолщением ТКИМ и/или наличием атеросклеротических бляшек по данным многофакторного анализа.

Обоснованы практические критерии целевого сосудистого скрининга у пациентов с ВЗК и показана необходимость корректировки стандартных алгоритмов стратификации сердечно-сосудистого риска с учётом системного воспалительного компонента.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы заключается в получении дополнительных данных о взаимосвязи между маркерами системного воспаления, показателями субклинического атеросклероза (толщина комплекса интима–медиа, наличие атеросклеротических бляшек) и параметрами артериальной жёсткости у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника по сравнению с лицами без ВЗК. На материале собственной когорты уточнены особенности сердечно-сосудистого профиля больных болезнью Крона и язвенным колитом молодого и среднего возраста и показано, какие лабораторные и инструментальные показатели

чаще ассоциируются с признаками раннего атеросклероза. Полученные результаты дополняют имеющиеся сведения литературы о сердечно-сосудистом риске при ВЗК, в том числе применительно к российской популяции.

Практическая значимость работы состоит в том, что результаты исследования могут быть использованы для формирования комплексного подхода к скринингу субклинического атеросклероза и стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с ВЗК. Предложенные сочетания лабораторных (маркер системного воспаления) и инструментальных показателей (ультразвуковая оценка сонных артерий, параметры артериальной жёсткости) позволяют более обоснованно выделять группу повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений в данной когорте и своевременно инициировать корректирующую терапию. Полученные данные могут служить основанием для оптимизации маршрутизации пациентов между гастроэнтерологом и кардиологом и подчеркивают целесообразность мультидисциплинарного наблюдения больных с ВЗК.

### **Методология и методы исследования**

Выполнено одноцентровое клиническое исследование типа «случай-контроль» с проспективным наблюдением. Набор участников осуществлялся на базе отделения гастроэнтерологии Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2022-2024 гг. В исследование включено 115 участников: пациенты с болезнью Крона (n=37), язвенным колитом (n=44) и лица без ВЗК (контроль, n=34), сопоставимые по полу и возрасту.

После включения выполняли сбор клиничко-anamnestических данных и традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (возраст, пол, курение, антропометрические показатели и др.), оценку сопутствующей терапии; у пациентов с ВЗК фиксировали клиничко-нозологические характеристики заболевания и медикаментозное лечение. Лабораторное обследование включало клинический анализ крови, биохимический профиль и липидный спектр, а также маркеры системного воспаления (в том числе С-реактивный белок, СОЭ, фибриноген). Дополнительно рассчитывали 10-летний риск сердечно-сосудистых событий по обобщённой модели Фрамингема.

Инструментальная часть протокола включала дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа и оценкой наличия атеросклеротических бляшек, а также сфигмометрию с определением показателей артериальной жёсткости и периферического кровотока (CAVI и лодыжечно-плечевой индекс). Исследования выполнялись по единому стандартизованному протоколу; специалисту, проводившему инструментальные исследования, не сообщалась принадлежность участника к группе.

Перспективная часть исследования предусматривала оценку 12-месячных клинических исходов при телефонном или очном контакте через 1 год после включения. Регистрировали впервые выявленную артериальную гипертензию, клинически значимые нарушения ритма и проводимости, инициацию кардиологической терапии, а также ОИМ, ОНМК и общую смертность; фактические данные об исходах получены у 94 из 115 (81,7%) обследованных. Полученные результаты проанализированы, систематизированы, статистически обработаны и изложены в главах диссертационного исследования.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в выборе темы кандидатской диссертации, формулировании цели и задач, разработке дизайна исследования и методологического подхода. Автором выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по проблеме сердечно-сосудистого риска и субклинического атеросклероза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Автор осуществлял отбор и включение пациентов согласно критериям исследования, анализ первичной медицинской документации, участвовал в клиническом обследовании. Автор координировал проведение инструментальных исследований (ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий с оценкой ТКИМ; сфигмометрия с определением САVI и лодыжечно-плечевого индекса), анализировал результаты лабораторных показателей, включая маркеры системного воспаления и липидного обмена.

В ходе работы автор формировал и вел базу данных, осуществлял контроль качества внесения информации. Автором выполнена статистическая обработка и визуализация результатов с использованием Microsoft Office (Word, Excel) и языка R (v4.2.2), подготовлены таблицы, схемы и графические материалы. На основании полученных данных автором выполнена интерпретация результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации; автор участвовал в подготовке публикаций и представлении результатов на научно-практических конференциях.

Вклад автора является ведущим в проведенной научно-исследовательской работе.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника уже в молодом и среднем возрасте формируется неблагоприятный сосудистый фенотип за счёт раннего структурного ремоделирования артериальной стенки. Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий у больных болезнью Крона и язвенным колитом достоверно выше, чем у лиц контрольной группы (БК 0,07 см против 0,06 см,  $p=0,001$ ; ЯК 0,08 см против 0,06 см,  $p=0,019$ ), при этом в множественных регрессионных моделях само наличие ВЗК остаётся независимым предиктором утолщения толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ; прирост порядка 0,1–0,2 мм;

$p < 0,01$ ) после учёта возраста и традиционных факторов риска.

2. Ранние сосудистые изменения при ВЗК носят преимущественно характер структурного ремоделирования при сохранной артериальной жёсткости и нормальном популяционном сердечно-сосудистом риске. В обеих группах ВЗК средние значения САВИ ( $\approx 6,6-6,9$ ) и АВИ ( $\approx 1,07-1,10$ ) сопоставимы с контрольной группой ( $p > 0,6$ ), частота атеросклеротических бляшек с умеренным стенозом (25–40 % просвета) остаётся низкой и не отличается от контроля статистически значимо ( $p = 0,312$ ), а медианный 10-летний риск по Фрамингему находится в диапазоне 1,3–1,6 % без межгрупповых различий. Это указывает на то, что стандартные функциональные индексы и риск-шкалы недостаточно чувствительны к раннему воспалительно-опосредованному сосудистому ремоделированию у пациентов с ВЗК.

3. Длительное течение болезни Крона ассоциировано с прогрессированием сосудистого ремоделирования магистральных и периферических артерий. В группе БК длительность заболевания положительно коррелирует с ТКИМ левой подключичной артерии ( $R_s = 0,419$ ;  $p = 0,010$ ) и ТКИМ общей сонной артерии слева ( $R_s = 0,345$ ;  $p = 0,037$ ), а также с диаметром общей сонной артерии слева ( $R_s = 0,332$ ;  $p = 0,045$ ), и отрицательно – с АВИ на правой нижней конечности ( $R_s = -0,373$ ;  $p = 0,023$ ), что отражает кумулятивный дозозависимый эффект хронического кишечного воспаления на сосудистую стенку. Для язвенного колита аналогичные связи выражены существенно слабее либо отсутствуют.

4. Ультразвуковая оценка ТКИМ общих сонных артерий является наиболее информативным методом раннего выявления сосудистого ремоделирования у пациентов с ВЗК по сравнению с САВИ, АВИ и расчётным риском по Фрамингемской шкале. Именно показатели ТКИМ демонстрируют устойчивые межгрупповые различия и независимую связь с наличием ВЗК и системным воспалением, тогда как САВИ, АВИ и популяционные риск-шкалы остаются в пределах нормы и не отражают дополнительный воспалительный компонент сердечно-сосудистого риска.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует направлениям исследований Паспорта научной специальности 3.1.20. Кардиология пунктов 6, 13, 18: № 6 «Атеросклероз», № 13 «Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией», № 18 «Патология сердца и сосудов у больных с несердечно-сосудистыми заболеваниями».

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов обеспечена корректным дизайном исследования типа «случай–контроль», наличием сопоставимой контрольной группы, унифицированным протоколом обследования и достаточным объёмом выборки (115 участников). Применение современных методов статистического анализа обеспечивает обоснованность полученных выводов.

Статистическая обработка выполнена в среде R (версия 4.2.2) с использованием параметрических и непараметрических методов сравнения, анализа категориальных данных и коррекции множественных сравнений (метод Бенжамини–Хохберга); порог значимости принят равным  $p < 0,05$ .

Первичная документация (истории болезни, амбулаторные карты, электронная база данных, протоколы лабораторных и инструментальных исследований) проверена; представленные в диссертации результаты соответствуют исходным материалам.

Основные положения работы доложены на научно-практических конференциях федерального уровня в 2024–2025 гг. Апробация состоялась 18.11.2025 на совместном заседании профильных кафедр ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 4).

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 2 научные работы, включенные в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 статья в издании, индексируемом в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 1 иная публикация по результатам исследования, 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 16 рисунками и 20 таблицами. Список литературы содержит 138 источников (16 отечественных и 122 зарубежных).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование выполнено как одноцентровое клиническое исследование типа «случай–контроль» с включением пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и сопоставимой группы лиц без ВЗК (контроль). В работу включено 115 пациентов: 37 – с БК, 44 – с ЯК и 34 – в группе контроля.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской декларации; всем участникам разъяснялись цели, задачи, потенциальные риски и ожидаемые результаты, после чего получалось информированное согласие. Протокол одобрен локальным этическим комитетом

Сеченовского Университета (выписка из протокола №22-22 от 03.11.2022); регистрационный номер на ClinicalTrials.gov: NCT05781737.

Исследование выполнено как одноцентровое клиническое исследование по типу «случай–контроль» с формированием групп пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и сопоставимой контрольной группы. Исследование проводилось на базе отделения гастроэнтерологии Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) в период с 2022 по 2024 год.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

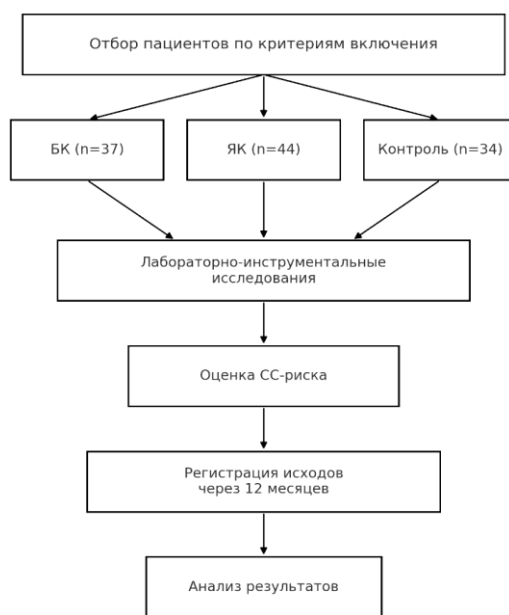


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Диагноз язвенного колита и болезни Крона устанавливался в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и подтверждался эндоскопически и морфологически (биопсия после колоноскопии), что соответствует современным стандартам диагностики ВЗК [Шельгин Ю. А., 2023]. Контрольную группу составили лица без ВЗК и заболеваний, способных существенно повышать сердечно-сосудистый риск.

Критериями невключения являлись: высокий исходный сердечно-сосудистый риск, наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, другие хронические воспалительные заболевания (псориаз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.), тяжёлые сопутствующие состояния, психические расстройства, препятствующие получению информированного согласия, а также отказ от участия.

После включения всем участникам проводилось комплексное обследование, включавшее сбор анамнеза, антропометрию (рост, масса тела, ИМТ), оценку курения; длительность ВЗК определялась с момента дебюта клинических проявлений. Выполнялись клинический и

биохимический анализы крови, оценка липидного профиля, маркёров системного воспаления (включая С-реактивный белок), а также расчёт 10-летнего сердечно-сосудистого риска по модели Фрамингема [D'Agostino R. В., 2008].

Инструментальное обследование включало ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных артерий (с оценкой ТКИМ, диаметра сосудов, скоростных показателей кровотока и наличия бляшек) и сфигмометрию с определением САVI и АВI. Исследования проводились на оборудовании экспертного класса (Samsung Medison Accuvix A30, Fukuda VaSera VS-1500N) специалистом функциональной диагностики, не информированным о диагнозе пациента. Методология соответствовала международным рекомендациям по выявлению субклинического атеросклероза и оценке артериальной жёсткости [Stein J. Н., 2008; Grant E. G., 2003; Shirai K., 2006; Rooke T. W., 2011].

Дополнительно анализировались 12-месячные клинические исходы (артериальная гипертензия, нарушения ритма, инициация кардиологической терапии, ОИМ, ОНМК, смертность), оцениваемые при телефонном или очном контакте. Данные об исходах получены у 94 из 115 пациентов (81,7%).

Статистическая обработка выполнялась в среде R (v4.2.2). Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро–Уилка; применялись параметрические и непараметрические методы сравнения,  $\chi^2$  или точный критерий Фишера, корреляционный анализ Спирмена и множественная регрессия с отбором предикторов по АIC. Уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

### Клиническая характеристика пациентов

Всего обследовано 115 пациентов: 37 с БК, 44 с ЯК и 34 пациента контрольной группы. Характеристики групп пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов

	Пациенты с БК	Пациенты с ЯК	Контрольная группа	Значимость различий, p
Всего	37	44	34	
Пол, М/Ж	20/17	23/21	12/22	0,228 (F-тест)
Курение (да/нет)	14/23	15/29	5/29	0,062 (F-тест)
Возраст, годы, Me [Q1;Q3]	35,5 [28;41,25]	36 [31;44]	35,5 [25,25;42,75]	0,886
Рост, см, Me [Q1;Q3]	171 [163,75;180]	172 [165;178]	168 [163;177,5]	0,761

Продолжение таблицы 1

Вес, кг M± SD	69,53±14,35	67,92±16,77	69,06±16,85	0,886
Индекс массы тела, кг\м <sup>2</sup> , M± SD	23,55±4,03	22,88±4,54	23,71±4,39	0,774

Медикаментозная терапия ВЗК на момент обследования классифицировалась по 4 клинически релевантным классам: 5-аминосалицилаты, системные глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры (тиопурины/метотрексат) и биологическая терапия (ингибиторы TNF- $\alpha$ , анти- $\alpha$ 4 $\beta$ 7, анти-IL-12/23); анализ проводили без учёта доз и кумулятивной экспозиции. Характеристика терапии, получаемой пациентами, отображена в таблице 2.

Таблица 2 – Терапия, принимаемая пациентами в анамнезе

Группа (n)	5-АСК	ГКС	Иммуносупрессоры	Биологическая терапия	Без терапии
Болезнь Крона (37)	33 (89,2%)	28 (75,7%)	36 (97,3%)	24 (64,9%)	0 (0,0%)
Язвенный колит (44)	44 (100,0%)	35 (79,5%)	33 (75,0%)	19 (43,2%)	0 (0,0%)
Всего ВЗК (81)	77 (95,1%)	63 (77,8%)	69 (85,2%)	43 (53,1%)	0 (0,0%)

В когорте ВЗК в целом частота приёма на момент обследования составила: 5-аминосалицилаты – 67,9%, системные ГКС – 29,6%, иммуносупрессоры – 74,1%, биологическая терапия – 44,4%; при этом у пациентов с БК доля иммуносупрессоров и биологической терапии была выше, чем при ЯК.

### Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий

Ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных артерий выполняли на аппаратуре экспертного класса Samsung Medison Accuvix A30 (Samsung Medison Co., LTD, Сеул, Южная Корея) с использованием цветного и спектрального доплера линейным датчиком частотой 7–12 МГц. Исследование проводилось в положении пациента лёжа на спине (с подушкой под шеей); датчик устанавливали последовательно на уровне общей сонной артерии, внутренней и наружной сонных артерий, позвоночных артерий (начиная с правой стороны). Оценивали эхоструктуру стенок, наличие утолщений/атеросклеротических бляшек, измеряли диаметр сосудов и

параметры кровотока. В рамках УЗДГ БЦА анализировали стандартизированные показатели сосудистой стенки и кровотока, включая ТКИМ и наличие бляшек в магистральных артериях (в т.ч. ОСА и подключичных артериях), а также ряд дополнительных параметров (в диссертации перечислены в протоколе). Толщину комплекса интима–медиа (ТКИМ) измеряли на общих сонных артериях на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации; значения до 0,9 мм рассматривали как нормальные, а утолщение – как возможный признак субклинического атеросклероза. При описании стандартизации измерений в тексте диссертации отдельно отмечено, что измерения ТКИМ оптимально проводить в конце диастолы, поскольку систолическое расширение просвета делает ТКИМ тоньше. Методологически данный подход соответствует принятым консенсусным документам и рекомендациям по использованию ТКИМ в качестве маркера субклинического атеросклероза [Stein J. H., 2008; Touboul P. J., 2012; Lorenz M. W., 2007].

Оценку степени стеноза сонных артерий выполняли с применением подходов NASCET и ECST; дополнительно использовали скоростные критерии по PSV/EDV. В качестве основных ультразвуковых критериев по PSV/EDV в диссертации приведены следующие диапазоны: нормальный просвет (стеноз <50%) – PSV <125 см/с; умеренный стеноз (50–69%) – PSV 125–230 см/с при EDV <100 см/с; выраженный стеноз (70–99%) – PSV >230 см/с при EDV >100 см/с; окклюзия – отсутствие кровотока. Помимо степени стеноза оценивали характеристики атеросклеротической бляшки (эхогенность, гладкость контура, протяжённость). Указанные принципы согласуются с общепринятыми критериями дуплексного сканирования сонных артерий [Grant E. G., 2003; Stein J. H., 2008].

### **Сфигмометрия с оценкой CAVI и ABI**

Оценку артериальной жёсткости проводили неинвазивно на системе скрининга сосудов VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi Co., LTD, Токио, Япония) с регистрацией сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и лодыжечно-плечевого индекса (ABI) с обеих сторон. Перед измерением пациент находился в покое в положении лёжа несколько минут для стабилизации гемодинамических параметров; манжеты накладывали на плечи и лодыжки. Одновременно регистрировали ЭКГ во II отведении (электроды на обе руки) и фонокардиограмму (микрофон во втором межреберье у грудины) для определения временных ориентиров распространения пульсовой волны от уровня аортального клапана до лодыжки.

Индекс CAVI рассчитывали по модифицированной формуле Bramwell–Hill на основании PWV с целью нейтрализации влияния артериального давления на результат измерения. Индекс ABI рассчитывали как отношение систолического АД в артериях лодыжек к систолическому АД в плечевых артериях; в тексте диссертации подчёркнута его роль в оценке периферического артериального кровообращения и выявлении периферического атеросклероза.

Методологическая база применения САVI/АВI соответствует современным подходам к оценке артериальной жёсткости и периферического атеросклероза [Yamashina A., 2002; Shirai K., 2011; Rooke T. W., 2011; Школьник Е. Л., 2016].

Интерпретацию результатов выполняли по критериям, указанным в диссертации: САVI <8,0 – норма; 8,0–9,0 – пограничные значения; >9,0 – повышение САVI. Для АВI нормальным считали диапазон 1,01–1,30, при этом выделяли «пограничные» значения 0,91–1,00; значения <0,91 соответствуют наличию/подозрению на облитерирующее поражение артерий нижних конечностей, а значения >1,30 – подозрению на кальциноз сосудов.

### **Оценка сердечно-сосудистого риска**

Всем включённым пациентам выполняли расчёт 10-летнего сердечно-сосудистого риска по шкале Фрамингема. Выбор данной модели в протоколе исследования был обусловлен тем, что она позволяет оценивать риск в более молодых возрастных группах, что принципиально важно для сформированной когорты (медианный возраст в группах ВЗК и контроля около середины 30-х лет). Фрамингемская модель рассматривалась в работе как классический инструмент стандартизированной оценки «традиционного» базового риска, позволяющий корректно сопоставлять группы (БК, ЯК и контроль) и анализировать влияние дополнительных модификаторов, прежде всего системного воспаления, на ранние сосудистые изменения.

Каждому фактору риска соответствует определённое число баллов, далее выполняется суммирование баллов с последующим определением процентной величины 10-летнего риска. При расчёте учитывались следующие факторы: возраст, пол, общий холестерин, ХС-ЛПВП, уровень артериального давления, курение, наличие сахарного диабета.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Сравнение лабораторных показателей**

У пациентов с БК (n=37), ЯК (n=44) и в контрольной группе (n=34) значимых межгрупповых различий по большинству показателей общего анализа крови не выявлено: эритроциты (p=0,411), гемоглобин (p=0,130), лейкоциты (p=0,220), тромбоциты (p=0,105). При этом в группах ВЗК ожидаемо отмечены признаки системного воспаления и изменения обмена железа: СРБ был выше при ВЗК (БК 1,85 [0,9–6,15] мг/л; ЯК 3,7 [1,1–9,6] мг/л) по сравнению с контролем (0,8 [0,43–1,67] мг/л), p=0,005; фибриноген также был выше (p=0,011), а сывороточное железо – ниже (p=0,011). СОЭ демонстрировала тенденцию к повышению без достижения статистической значимости (p=0,073). Парный анализ показал, что статистически значимые различия по железу, СРБ и фибриногену выявлялись при сравнении «ВЗК vs контроль», тогда как между подгруппами БК и ЯК достоверных различий не установлено. Параметры липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, индекс атерогенности) значимо не различались между группами (все p>0,05).

### Сравнение показателей УЗДГ БЦА

Всем участникам исследования (БК, n=37; ЯК, n=44; контроль, n=34) выполнена ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий с оценкой структурных маркеров субклинического атеросклероза (ТКИМ ОСА справа/слева, ТКИМ подключичных артерий), гемодинамических параметров (скоростные показатели) и частоты атеросклеротического стеноза.

Структурные изменения (ТКИМ). Выявлены статистически значимые межгрупповые различия ТКИМ общих сонных артерий (рисунок 2):

- ОСА справа: БК – 0,07 [0,06–0,09] см; ЯК – 0,08 [0,07–0,08] см; контроль – 0,06 [0,05–0,07] см;  $p=0,022$ .
- ОСА слева: БК – 0,07 [0,06–0,08] см; ЯК – 0,07 [0,07–0,08] см; контроль – 0,06 [0,05–0,07] см;  $p=0,013$ .

Попарный анализ показал, что и при БК, и при ЯК ТКИМ ОСА была значимо выше по сравнению с контролем, тогда как между БК и ЯК различий не получено. Показатели диаметра ОСА и подключичных артерий между группами статистически значимо не различались ( $p>0,05$ ), что интерпретируется как преимущественно ранний характер ремоделирования без выраженного изменения просвета сосуда. При оценке гемодинамики (скоростных показателей) было выявлено: максимальная скорость кровотока в правой ОСА была выше в группах ВЗК (в особенности при ЯК): БК –  $95,94 \pm 20,26$  см/с; ЯК –  $101,32 \pm 18,27$  см/с; контроль –  $86,47 \pm 23,94$  см/с;  $p=0,037$ , при этом различия подтверждались при попарных сравнениях ВЗК с контролем; для левой ОСА отмечалась сходная тенденция без достижения статистической значимости. Атеросклеротический стеноз выявлялся только у пациентов с ВЗК: 3/37 (8,11%) при БК и 3/44 (6,82%) при ЯК, в контроле – 0/34 (0%); различия по частоте не достигали статистической значимости ( $p=0,312$ ).

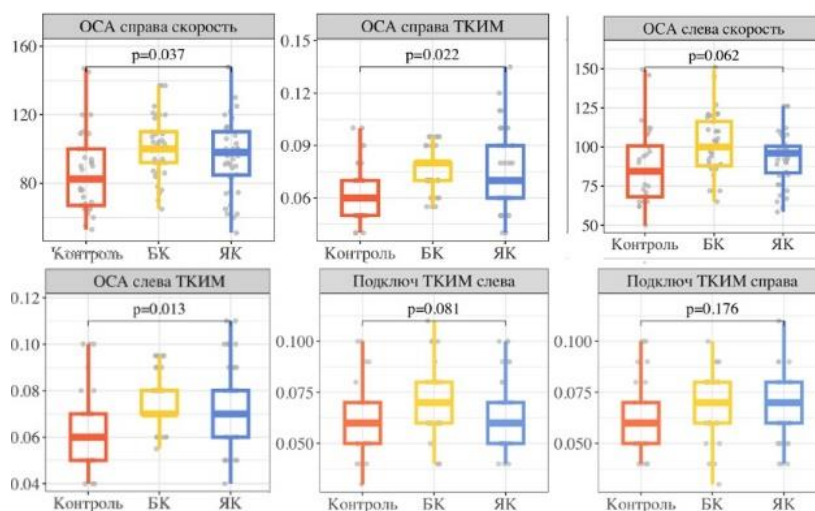


Рисунок 2 – Диаграммы размаха с указанием p-значений для результатов показателей УЗДГ

### Сравнение показателей сфигмометрии

Для оценки артериальной жёсткости и периферического кровотока выполнена сфигмометрия с определением CAVI и ABI с обеих сторон. По данным дисперсионного анализа статистически значимых межгрупповых различий не выявлено (рисунок 3):

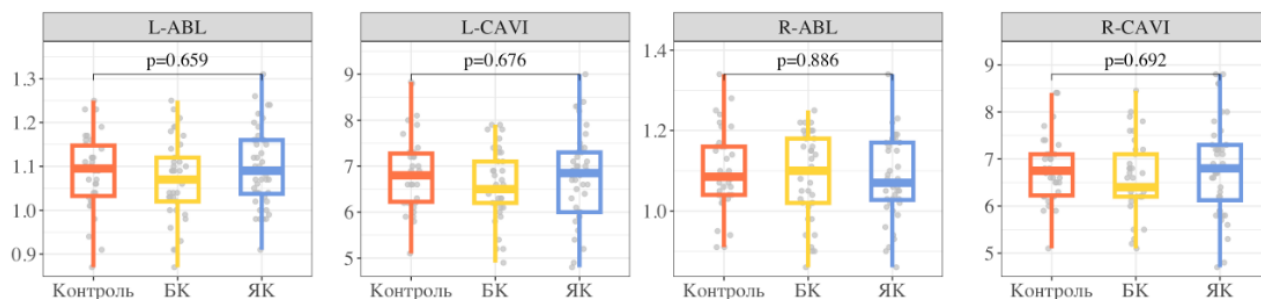


Рисунок 3 – Диаграммы размаха с показателями сфигмометрии

R-CAVI —  $6,8 \pm 0,98$  (БК) vs  $6,6 \pm 0,79$  (ЯК) vs  $6,82 \pm 0,76$  (контроль),  $p=0,692$ ;  
 L-CAVI —  $6,77 \pm 0,94$  (БК) vs  $6,59 \pm 0,77$  (ЯК) vs  $6,88 \pm 0,83$  (контроль),  $p=0,676$ ;  
 R-ABI —  $1,07$  [ $1,03;1,17$ ] (БК) vs  $1,10$  [ $1,02;1,18$ ] (ЯК) vs  $1,08$  [ $1,04;1,16$ ] (контроль),  $p=0,886$ ;  
 L-ABI —  $1,10 \pm 0,09$  (БК) vs  $1,07 \pm 0,09$  (ЯК) vs  $1,09 \pm 0,09$  (контроль),  $p=0,659$ .

### Оценка сердечно-сосудистого риска по шкале Фрамингема

Оценка 10-летнего сердечно-сосудистого риска по шкале Фрамингема показала, что медианные значения риска во всех трёх группах соответствовали низкому уровню. Медианный риск составил: при болезни Крона –  $1,54\%$  [ $0,99;2,68$ ], при язвенном колите –  $1,59\%$  [ $1,25;2,70$ ], в контрольной группе –  $1,32\%$  [ $1,04;2,17$ ]; статистически значимых межгрупповых различий не выявлено ( $p=0,625$ ). Доля пациентов с умеренным/высоким риском (суммарный прогнозируемый риск  $>10\%$ ) была низкой и не различалась между группами: 1 пациент в группе БК, 2 – в группе ЯК и 1 – в контроле ( $p=0,135$ ) (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение показателей 10-летнего сердечно-сосудистого риска по шкале Фрамингема

	Пациенты с БК	Пациенты с ЯК	Пациенты контрольной группы	p-value
Всего	37	44	34	
Средний риск в баллах	$1,54$ [ $0,99;2,68$ ]	$1,59$ [ $1,25; 2,7$ ]	$1,32$ [ $1,04;2,17$ ]	$0,625$
Количество пациентов со средней и высокой степенью риска ( $>10\%$ )	1	2	1	$0,135$

### Корреляционный анализ

Для выявления взаимосвязей между клинико-лабораторными показателями и маркерами субклинического атеросклероза у пациентов с ВЗК применялся корреляционный анализ с последующей корректировкой уровня статистической значимости на множественные сравнения методом Бенджамини–Хохберга. Статистически значимыми считались ассоциации при скорректированном уровне значимости  $p < 0,05$ .

В группе болезни Крона установлено, что длительность заболевания демонстрировала положительную корреляцию с антропометрическими показателями, включая массу тела и ИМТ, а также с параметрами липидного спектра, преимущественно с уровнем триглицеридов и ЛПОНП. Кроме того, выявлена положительная ассоциация между длительностью заболевания и показателями сосудистой стенки, в частности ТКИМ сонных и подключичных артерий. При этом для АВІ справа отмечалась обратная корреляционная связь с длительностью заболевания.

В группе язвенного колита значимые корреляционные взаимосвязи были менее выражены и носили более ограниченный характер. Длительность заболевания положительно ассоциировалась с показателями АВІ слева, тогда как уровень лейкоцитов демонстрировал отрицательную связь с данным параметром, что может отражать влияние системного воспалительного ответа на периферическую сосудистую функцию.

В объединённой группе пациентов с ВЗК выявлено, что длительность заболевания статистически значимо коррелировала с ТКИМ подключичных артерий как справа, так и слева, что указывает на возможную роль хронического воспаления в ремоделировании сосудистой стенки.

### Регрессионный анализ

Для проверки независимой связи ВЗК с маркерами субклинического атеросклероза построены множественные регрессионные модели (пошаговый отбор предикторов по АІС) для ТКИМ (ОСА/подключичные артерии), скоростных показателей кровотока по ОСА, а также показателей АВІ (в таблицах – R-/L-ABL) и САВІ (рисунок 4).

В моделях ТКИМ ОСА наличие язвенного колита и болезни Крона сохраняло статистически значимую ассоциацию с увеличением ТКИМ по сравнению с контролем (справа и слева:  $\beta \approx 0,01$ ; 95% ДИ 0–0,02;  $p < 0,01$ ), при этом независимым предиктором выступали ЛПОНП ( $\beta \approx 0,02$ ;  $p \leq 0,04$ ). Для ТКИМ подключичных артерий связь с ВЗК не подтверждена ( $p > 0,05$ ); ключевым предиктором оставались ЛПОНП ( $\beta \approx 0,02–0,03$ ;  $p < 0,001$ ). Взаимодействие «лейкоциты  $\times$  длительность ВЗК» было незначимым и не улучшало модель.

В моделях скорости кровотока по ОСА ВЗК ассоциировались с более высокими значениями: справа (ЯК  $\beta = 12,17$ ;  $p < 0,01$ ; БК  $\beta = 17,07$ ;  $p < 0,001$ ), слева значимый эффект сохранялся преимущественно при БК ( $\beta = 15,99$ ;  $p < 0,001$ ), тогда как при ЯК отмечалась тенденция ( $p = 0,06$ );

лейкоциты демонстрировали независимую обратную связь ( $\beta=-2,41$ ;  $p=0,02$ ). Для ABI/ABL и САVI межгрупповых различий не выявлено.

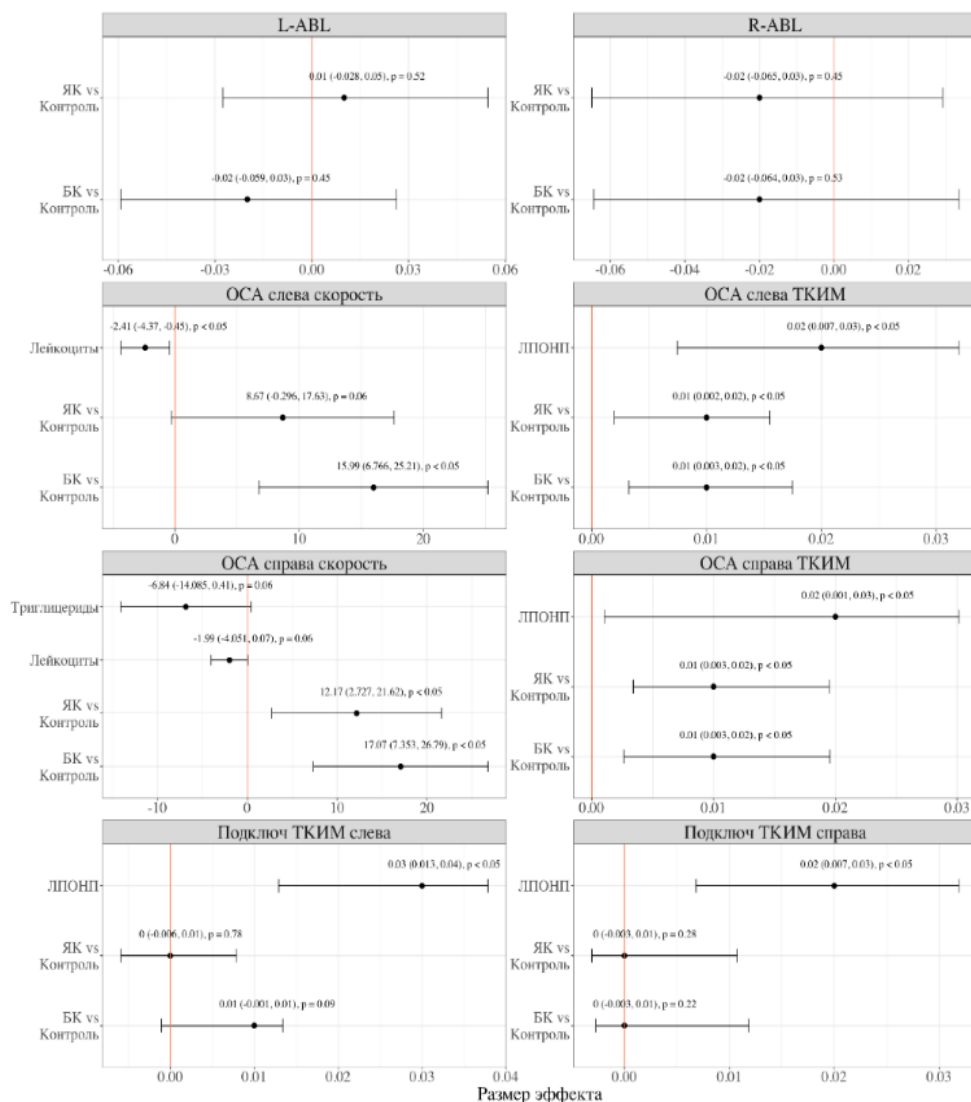


Рисунок 4 – Регрессионные модели с различными зависимыми переменными

### Влияние медикаментозной терапии на показатели сосудистой жесткости

В подвыборке пациентов с ВЗК ( $n=81$ ) оценивали связь текущей терапии (4 класса: 5-аминосалицилаты, системные ГКС, иммуносупрессоры, биологические препараты) с показателями САVI, ABI и ТКИМ ОСА; учитывался приём «на момент исследования» без кумулятивных доз. Большинство пациентов получали комбинированную терапию ( $\approx 70\%$  – 5-АСК;  $\approx 30\%$  – системные ГКС;  $\approx 75\%$  – иммуносупрессоры;  $\approx 50\%$  – биологическая терапия). На этапе парных сравнений значимых различий САVI/ABI/ТКИМ между получающими и не получающими соответствующий класс терапии не выявлено (ВН-коррекция: все  $p > 0,05$ ). В множественных линейных моделях (с поправкой на возраст, пол, ИМТ, САД, курение, липиды, СРБ, длительность ВЗК и нозологию) независимых ассоциаций классов терапии с САVI/ABI/ТКИМ также не получено.

### Двенадцатимесячные исходы в группах

Данные 12-месячного наблюдения получены у 94 из 115 (81,7%) пациентов: 38 – ЯК, 30 – БК, 26 – контроль; 21 пациент утрачен для наблюдения. За 12 месяцев инцидентная АГ зарегистрирована у 4/94 (4,3%) (ЯК 2/38; БК 1/30; контроль 1/26), межгрупповых различий не выявлено; новых клинически значимых аритмий не зафиксировано. Инициация кардиологической терапии  $\geq 30$  дней отмечена у 4/94 (4,3%) (ЯК 2/38; БК 2/30; контроль 0/26), различия недостоверны ( $p=0,56$ ). случаев ОНМК/ИМ в период наблюдения не зарегистрировано. Из-за низкой частоты событий регрессионные модели для прогнозирования 12-месячных исходов не строились.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследование было включено 115 человек, из них 81 пациент с воспалительными заболеваниями кишечника (37 – с болезнью Крона, 44 – с язвенным колитом) и 34 лица контрольной группы без ВЗК. Всем участникам выполнен комплекс структурно-функциональной оценки сосудистого русла (ультразвуковое измерение толщины комплекса интима–медиа сонных и подключичных артерий, выявление атеросклеротических бляшек, определение САVI и АВI), расчёт 10-летнего сердечно-сосудистого риска по обобщённой Фрамингемской модели, а также определение маркёров системного воспаления и основных метаболических показателей.

Показано, что у пациентов с ВЗК уже в молодом и среднем возрасте при сопоставимой с контролем распространённости классических факторов риска формируется неблагоприятный сосудистый фенотип. У больных болезнью Крона и язвенным колитом толщина комплекса интима–медиа общих сонных артерий достоверно выше, чем у лиц без ВЗК, причём эта ассоциация сохраняется в многофакторных регрессионных моделях после учёта возраста, пола, антропометрических характеристик, липидного профиля и уровня С-реактивного белка. Локальные атеросклеротические бляшки небольшой степени стеноза выявлялись преимущественно у пациентов с ВЗК и не регистрировались в контрольной группе, однако количественно различия по частоте бляшек не достигли статистической значимости, что соответствует раннему этапу структурного ремоделирования сосудистой стенки без сформированного выраженного стенозирующего поражения.

Одновременно получена характерная для хронического воспаления лабораторная картина: у пациентов с ВЗК отмечены более высокие уровни С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов и фибриногена, а также более низкие значения сывороточного железа при отсутствии грубой межгрупповой разницы по основным параметрам липидного спектра. Отдельные корреляционные связи в группе болезни Крона (между длительностью заболевания, утолщением комплекса интима–медиа и проатерогенными фракциями липидов) указывают на возможную роль кумулятивной воспалительной нагрузки в формировании ранних сосудистых

изменений, однако носят описательный, гипотезо-формирующий характер и требуют подтверждения в более крупных исследованиях.

На этом фоне расчётный 10-летний сердечно-сосудистый риск по Фрамингемской шкале в среднем оказался низким и статистически не различался между пациентами с ВЗК и лицами контрольной группы. Отсутствие расхождений по популяционной модели риска при наличии структурных изменений сосудистой стенки у части больных свидетельствует о потенциальной недооценке воспалительно-опосредованного компонента риска стандартными шкалами, ориентированными преимущественно на традиционные факторы. Результаты настоящего исследования не позволяют предложить конкретную модификацию существующих алгоритмов, но подчёркивают необходимость осторожной интерпретации популяционных шкал у пациентов с ВЗК и целесообразность их дополнения неинвазивными методами визуализации сосудистой стенки.

Данные 12-месячного наблюдения продемонстрировали низкую частоту крупных сердечно-сосудистых событий во всех группах и отсутствие статистически значимых различий между пациентами с ВЗК и контролем. Учитывая молодой возраст включённых лиц, короткий горизонт наблюдения, малое число событий и ограниченную мощность, эти результаты следует трактовать как описательные и недостаточные для надёжной оценки отдалённого прогноза. Анализ связи текущей медикаментозной терапии ВЗК с показателями CAVI, ABI и ТКИМ не выявил крупных независимых эффектов отдельных классов препаратов, однако влияние кумулятивной экспозиции и конфаундинг по тяжести заболевания не позволяют исключить более тонкие или отсроченные эффекты.

В совокупности полученные данные свидетельствуют о том, что у части пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника уже на доклиническом этапе формируются признаки раннего структурного ремоделирования магистральных артерий на фоне персистирующего системного воспаления при сохранении низкого расчётного популяционного риска. Это обосновывает необходимость более комплексного подхода к стратификации сердечно-сосудистого риска у данной категории больных, включающего не только оценку традиционных факторов и контроль активности воспаления, но и использование инструментальных маркёров сосудистого ремоделирования. Полученные результаты задают основу для дальнейших проспективных исследований, направленных на уточнение вклада хронического кишечного воспаления и применяемой терапии в формирование сердечно-сосудистого риска и на разработку более точных алгоритмов его стратификации у пациентов с ВЗК. На основании комплексного анализа полученных данных и их сопоставления с литературными сведениями сформулированы соответствующие выводы и практические рекомендации.

## ВЫВОДЫ

1. Хроническое иммуновоспалительное состояние при ВЗК ассоциируется преимущественно с ранним ремоделированием сосудистой стенки, а не с манифестным атеросклеротическим поражением. В настоящем исследовании у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника без выраженных сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска не выявлено достоверного ускорения формирования макроскопически выраженного атеросклероза по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем у больных болезнью Крона и язвенным колитом зарегистрировано статистически значимое утолщение комплекса интима–медиа сонных артерий: при болезни Крона медиана ТКИМ составила 0,07 см против 0,06 см в контрольной группе ( $p=0,001$ ), при язвенном колите – 0,08 см против 0,06 см ( $p=0,019$ ), что свидетельствует о более раннем структурном ремоделировании стенки магистральных артерий.

2. По данным ультразвукового исследования крупных артерий у молодых пациентов с ВЗК отсутствуют признаки выраженного макроскопического атеросклероза, несмотря на наличие субклинических изменений. Ультразвуковая доплерография не выявила у обследованных больных ВЗК выраженных стенозирующих атеросклеротических поражений крупных артерий. Атеросклеротические бляшки небольшой степени стеноза регистрировались только в группах ВЗК, однако различия по частоте их выявления с контрольной группой не достигли уровня статистической значимости ( $p=0,312$ ). На этом фоне отмечены статистически значимые изменения скоростных характеристик кровотока в общих сонных артериях и описанное выше утолщение ТКИМ, что комплексно отражает ранние субклинические сосудистые изменения при ВЗК.

3. На ранних стадиях атерогенеза при ВЗК показатели артериальной жёсткости и периферической проходимости артерий остаются в пределах возрастной нормы. Хроническое воспаление при ВЗК в изученной когорте не сопровождалось значимыми изменениями интегральных показателей артериальной жёсткости и периферического кровотока: значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и лодыжечно-плечевого индекса у пациентов с ВЗК не отличались от контрольной группы. Это указывает на преимущественно структурный характер ранних сосудистых изменений (утолщение ТКИМ, локальные бляшки малой степени) при сохранности глобальных функциональных параметров сосудистого русла на данном этапе.

4. Стандартизированные популяционные шкалы недооценивают вклад ВЗК и хронического воспаления в сердечно-сосудистый риск. Расчётный 10-летний риск сердечно-сосудистых событий по Фрамингемской шкале у пациентов с ВЗК оказался сопоставим с контрольной группой и в большинстве случаев соответствовал низкой категории риска. При этом выявлено несоответствие между данными шкалы (низкие оценки риска) и наличием ультразвуковых признаков ремоделирования сосудистой стенки (утолщение ТКИМ, единичные

бляшки), что свидетельствует об ограниченной способности классических моделей оценки риска, основанных преимущественно на традиционных факторах, адекватно учитывать влияние хронического иммуновоспалительного процесса у данной категории пациентов.

5. Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий является наиболее информативным методом раннего выявления сосудистого ремоделирования у пациентов с ВЗК. В рамках проведённого исследования именно ультразвуковая оценка ТКИМ и структурных изменений сонных артерий продемонстрировала наибольшую чувствительность к ранним субклиническим сосудистым изменениям при ВЗК и позволила выявить ремоделирование сосудистой стенки в условиях, когда интегральные функциональные показатели (CAVI, ABI) и стандартизированные шкалы популяционного риска не фиксируют отклонений. Это позволяет рассматривать ультразвуковую доплерографию крупных артерий как ведущий инструмент ранней диагностики воспалительно-опосредованных сосудистых изменений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Включать каротидное УЗИ с измерением ТКИМ в план обследования пациентов с ВЗК, особенно при длительном течении болезни Крона. При стаже заболевания более 5 лет, возрасте старше 35–40 лет или наличии дополнительных факторов риска (курение, повышенный ИМТ, повышение ЛПОНП) целесообразно проводить ультразвуковую оценку ТКИМ общих сонных артерий и поиск локальных бляшек как более чувствительный метод раннего выявления воспалительно-опосредованного сосудистого ремоделирования, чем CAVI, ABI и популяционные шкалы.

2. Интерпретировать нормальные значения CAVI, ABI и низкий риск по шкале Фрамингема у больных ВЗК с учётом данных о ТКИМ. У пациента с ВЗК сочетание нормального CAVI/ABI и низкого расчётного риска не должно рассматриваться как достаточное основание для «успокоения», если при УЗИ выявлено утолщение ТКИМ или локальные бляшки. В таких случаях пациента следует относить как минимум к группе повышенного сердечно-сосудистого риска и более агрессивно модифицировать факторы риска (контроль АД, липидов, массы тела, отказ от курения), даже при формально низком популяционном прогнозе.

3. При планировании дальнейших исследований и клинических программ по ВЗК использовать ТКИМ и параметры каротидного ремоделирования как промежуточные конечные точки эффективности противовоспалительной терапии. С учётом того, что за 12 месяцев в нашей когорте практически отсутствовали «жёсткие» сердечно-сосудистые события, оценка динамики ТКИМ и связанных показателей (скоростные характеристики в сонных артериях, появление/исчезновение бляшек) может служить реалистичной и чувствительной конечной

точкой для долгосрочных наблюдений и интервенционных исследований, направленных на изучение кардиоваскулярных эффектов терапии ВЗК.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Язвенный колит и сердечно-сосудистые заболевания. Клинический пример / М. А. Исайкина, **Г. О. Исаев**, Е. С. Пятигорец, М. В. Юраж, О. Ю. Миронова // Системные гипертензии. – 2022. – Т. 19. – №. 4. – С. 53–57. (Клинический случай)

2. Болезнь Крона как фактор риска развития атеросклероза [тезисы] / **Г. О. Исаев**, М. В. Юраж, М. А. Исайкина, О. Ю. Миронова // **University Therapeutic Journal**. 2023. Т. 5, спецвыпуск : Сборник материалов VI Российского гастроэнтерологического конгресса с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости», 26–27 октября 2023, г. Санкт-Петербург, С. 85–86

3. Влияние воспалительных заболеваний кишечника на риск атеросклероза: оценка по данным ультразвуковой визуализации и сфигмометрии / **Г. О. Исаев**, О. Ю. Трушина, М. А. Исайкина, А. А. Беставашвили, М. В. Юраж, Ф. Ю. Копылов, М. Г. Мнацаканян, В. В. Фомин // **Терапевтический архив**. – 2025. – Т. 97. – №. 1. – С. 29–34. [Scopus]

4. Влияние воспалительных заболеваний кишечника на развитие атеросклероза и сердечно-сосудистый риск / **Г. О. Исаев**, О. Ю. Трушина, М. А. Исайкина, А. А. Беставашвили, Э. С. Задыкян, М. В. Юраж, Ф. Ю. Копылов, М. Г. Мнацаканян, В. В. Фомин // **Евразийский кардиологический журнал**. – 2025. – №. 2. – С. 58–64.

5. Воспалительные заболевания кишечника и ранний атеросклероз: данные оригинального когортного исследования / **Г. О. Исаев**, О. Ю. Трушина, М. А. Исайкина, А. А. Беставашвили, Э. С. Задыкян, А. Н. Дзюндзя, Ф. Ю. Копылов, М. Г. Мнацаканян, В. В. Фомин // **Consilium Medicum**. – 2025. – Т. 27. – №. 5. – С. 279–285.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

5-АСК – 5-аминосалицилаты

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГКС – глюкокортикостероиды

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСА – общая сонная артерия

СРБ – С-реактивный белок

ТКИМ – толщина комплекса интима–медиа

УЗДГ БЦА – ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий

ЯК – язвенный колит

АВІ – лодыжечно-плечевой индекс

САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$