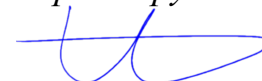


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Исаев Георгий Олегович

**Влияние воспалительных заболеваний кишечника
на развитие атеросклероза**

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент, профессор РАН
Трушина Ольга Юрьевна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Атеросклероз и теория воспаления	14
1.2. Воспалительные заболевания кишечника и системное воспаление.....	21
1.3. Взаимосвязь воспалительных заболеваний кишечника и атеросклероза.....	23
1.4. Использование ультразвуковой доплерографии для оценки атеросклеротического поражения сосудов	27
1.5. Оценка артериальной жесткости	29
1.6. Современные методы оценки сердечно-сосудистого риска.....	34
1.7. Заключение по главе 1	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	41
2.1. Дизайн исследования	41
2.2. Статистический анализ данных	45
2.3. Общая характеристика пациентов	47
2.4. Методы обследования	50
2.4.1. Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий.....	51
2.4.2. Проведение сфигмометрии	53
2.4.3. Расчет сердечно-сосудистого риска по шкалам Фрамингема.....	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59
3.1. Сравнение лабораторных показателей.....	59
3.2. Сравнение показателей ультразвукового доплеровского сканирования брахиоцефальных артерий	63
3.3. Сравнение показателей сфигмометрии.....	67
3.4. Оценка сердечно-сосудистого риска	69
3.5. Корреляционный анализ.....	70
3.5.1. Корреляционная матрица для объединенной группы: язвенный колит и болезнь Крона	75
3.5.2. Корреляционная матрица для группы пациентов с болезнью Крона	76

3.5.3. Корреляционная матрица для группы пациентов с язвенным колитом.....	77
3.6. Регрессионный анализ	77
3.6.1. Модель для толщины комплекса интима-медиа.....	78
3.6.2. Модели для скоростей кровотока	80
3.6.3. Модели для показателей сфигмометрии.....	81
3.7. Влияние медикаментозной терапии на показатели сосудистой жесткости.....	84
3.8. Двенадцатимесячные исходы в группах	86
3.9. Клинические примеры раннего сосудистого ремоделирования у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.....	87
3.9.1. Клинический пример 1: пациентка с язвенным колитом и односторонней бляшкой общей сонной артерии, 48 лет.....	88
3.9.2. Клинический пример 2: пациент с болезнью Крона, 41 год.....	89
3.9.3. Клинический пример 3: пациент с болезнью Крона, 47 лет.....	90
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	92
4.1. Роль системного воспаления в развитии атеросклероза при воспалительных заболеваниях кишечника	92
4.2. Раннее ремоделирование сосудистой стенки и субклинические сосудистые изменения при воспалительных заболеваниях кишечника.....	94
4.3. Лабораторные маркеры воспаления, корреляции и нарушения обмена.....	96
4.4. Артериальная жёсткость и гемодинамические показатели	97
4.5. Оценка сердечно-сосудистого риска и необходимость новых подходов.....	99
4.6. Медикаментозная терапия воспалительных заболеваний кишечника и 12-месячный сердечно-сосудистый прогноз.....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Атеросклероз остаётся ведущей причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в мире, включая Россию и страны Восточной Европы [1]. Современная концепция атерогенеза рассматривает его как хронический иммуновоспалительный процесс, в котором системное и сосудистое воспаление играют ключевую роль в инициации и прогрессировании поражения сосудистой стенки. Подтверждением данной теории служат наблюдения за пациентами с хроническими воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, псориаз и системная красная волчанка, для которых характерно повышение сердечно-сосудистого риска [2].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) — характеризуются хроническим рецидивирующим течением и системными проявлениями [3, 4]. В последние годы активно обсуждается их связь с повышением сердечно-сосудистого риска и более частым развитием атеросклеротического поражения артерий [5, 6]. 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 [7].

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 [6, 8, 9]. Дополнительный вклад в прогрессирование атеросклеротического процесса могут вносить тромботические осложнения и изменения липидного профиля при ВЗК [10].

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 [6, 7, 11]. 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 [12].

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 (АВІ) 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 брахицефальных 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 клинико-anamnestических данных и традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (возраст, пол, курение, антропометрические показатели и др.), оценку сопутствующей терапии; у пациентов с ВЗК фиксировали клинико-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.

Проспективная 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 САVI, АВI и расчётным риском по Фрамингемской шкале. Именно показатели ТКИМ демонстрируют устойчивые межгрупповые различия и независимую связь с наличием ВЗК и системным воспалением, тогда как САVI, АВI 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. Диссертация апробирована 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 125 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).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Атеросклероз и теория воспаления

Атеросклероз является хроническим заболеванием сосудов, характеризующимся накоплением атеросклеротических бляшек в субэндотелиальном слое крупных и средних артерий. Этот процесс постепенно приводит к стенозу сосудов, ограничивая кровоток и вызывая критическую гипоксию тканей, что в свою очередь может приводить к развитию таких серьёзных осложнений, как инфаркт миокарда и инсульт головного мозга [1, 13].

Атеросклеротические поражения сосудов и их осложнения остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире [14]. Бремя ИБС и ишемического инсульта непропорционально высоко в странах Восточной Европы и Центральной Азии, включая Российскую Федерацию, где по данным международных оценок 2010 года регистрировались одни из максимальных показателей смертности от ИБС и ишемического инсульта [15, 16]. Национальная статистика подтверждает значимый вклад ИБС в структуру смертности в России в 2021 г. [17], а сопоставление возрастно-стандартизированных показателей указывает на существенное превышение уровней РФ над странами с высоким доходом и среднемировыми значениями как по ИБС, так и по ишемическому инсульту [18, 19]. По данным метаанализа популяционных исследований распространенность атеросклероза периферических артерий закономерно возрастает с возрастом и остается клинически значимой в странах с различным уровнем дохода [20].

Согласно рекомендациям американского общества сердца и европейского общества кардиологов, существует большое количество факторов риска развития и прогрессирования атеросклеротического процесса в сосудах. Все их можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые (таблица 1, 2) [21, 22].

Таблица 1 – Немодифицируемые факторы риска [23]

Фактор риска	Описание
Возраст	Увеличение риска ССЗ с возрастом: мужчины ≥ 45 лет, женщины ≥ 55 лет
Пол	Мужчины имеют более высокий риск ССЗ по сравнению с женщинами до менопаузы
Наследственность	Наличие ССЗ у родственников первой степени (мужчины < 55 лет, женщины < 65 лет) увеличивает риск
Генетические факторы	Наличие генетических заболеваний, таких как семейная гиперхолестеринемия, повышает риск

Немодифицируемые факторы риска включают возраст, пол и наследственность (таблица 1).

Таблица 2 – Модифицируемые факторы риска [23]

Фактор риска	Описание
Курение	Повышает риск ССЗ; отказ от курения снижает риск
Артериальная гипертензия	Повышенное артериальное давление увеличивает нагрузку на сердце и сосуды
Дислипидемия	Повышенный уровень холестерина (особенно ЛПНП) способствует атеросклерозу
Сахарный диабет	Повышает риск ССЗ; контроль гликемии снижает риск
Ожирение	Избыточная масса тела увеличивает риск ССЗ; снижение веса уменьшает риск
Низкая физическая активность	Недостаток физической активности повышает риск ССЗ; регулярные упражнения снижают риск
Нездоровое питание	Диета с высоким содержанием насыщенных жиров и сахара повышает риск ССЗ
Чрезмерное потребление алкоголя	Повышает риск ССЗ; умеренное потребление снижает риск
Психосоциальный стресс	Хронический стресс способствует развитию ССЗ; управление стрессом снижает риск
Нарушения сна	Апноэ сна и другие расстройства сна повышают риск ССЗ; лечение улучшает прогноз

Модифицируемые факторы риска атеросклероза включают артериальную гипертензию, гиперлипидемию, курение, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, гиподинамию и нерациональное питание; дополнительное неблагоприятное влияние оказывают хронический стресс,

избыточное потребление алкоголя и хронические воспалительные заболевания (например, ревматоидный артрит), которые как изолированно, так и в сочетании способны существенно ускорять атерогенез и повышать риск осложнений (таблица 2) [21, 22, 23].

Одной из ключевых концепций, объединяющих влияние как традиционных, так и «нетрадиционных» факторов, является воспалительная теория атеросклероза, согласно которой хроническое воспаление выступает центральным драйвером эндотелиальной дисфункции и прогрессирования липидного накопления в стенке артерий, что определяет современные подходы к профилактике и терапии с усилением внимания к контролю воспалительной активности [24, 25].

Исторически значимость воспаления в патогенезе атеросклероза была обозначена ещё в XIX веке Р. Вирховом [26], тогда как ключевая роль холестерина получила экспериментальное и морфохимическое подтверждение в начале XX века в работах Н. Аничкова и А. Виндауса [8, 27].

На рисунке 1 представлены ключевые звенья влияния воспаления на атерогенез. Избыточное накопление и/или окисление ЛПНП в субэндотелиальном пространстве активирует стресс-индуцированный миелопоэз в костном мозге с увеличением продукции моноцитов и их выходом в системный кровоток. Под действием хемокинов, в частности MCP-1, моноциты направляются к участкам воспалительного поражения сосудистой стенки, где реализуется их адгезия, трансэндотелиальная миграция и последующая дифференцировка в макрофаги либо дендритные клетки [8, 28].

На ранних этапах макрофаги выполняют протективную функцию, обеспечивая клиренс ЛПНП и ограничение локального воспаления. Однако при избытке окисленных ЛПНП они трансформируются в пенистые клетки, которые поддерживают устойчивое провоспалительное микроокружение за счёт продукции цитокинов и хемокинов и тем самым усиливают рекрутирование новых иммунных клеток. Это обеспечивает увеличение липидного ядра и объёма атеросклеротической бляшки, а по мере её роста возрастает вероятность перехода к нестабильному фенотипу и риск разрыва [28, 29].

Хроническое воспаление сопровождается сдвигом в сторону прокоагулянтного состояния: усиливается локальная генерация факторов коагуляции и выработка фибрина, что создаёт условия для тромбообразования в зоне повреждения или разрыва бляшки. Параллельно некроз пенистых клеток и других иммунных элементов способствует формированию некротического ядра, а нарушение эффероцитоза лишает бляшку механизма «разрешения» воспаления и ведёт к накоплению апоптотических и некротических компонентов, поддерживая прогрессирование поражения [28]. Дополнительный вклад в хронизацию воспалительной реакции вносят дендритные клетки, сохраняющие активную презентацию антигенов и продукцию провоспалительных медиаторов, а также нейтрофилы, формирующие NETs, усиливающие эндотелиальное повреждение, клеточную гибель и дестабилизацию атеросклеротической бляшки [28, 29, 30].

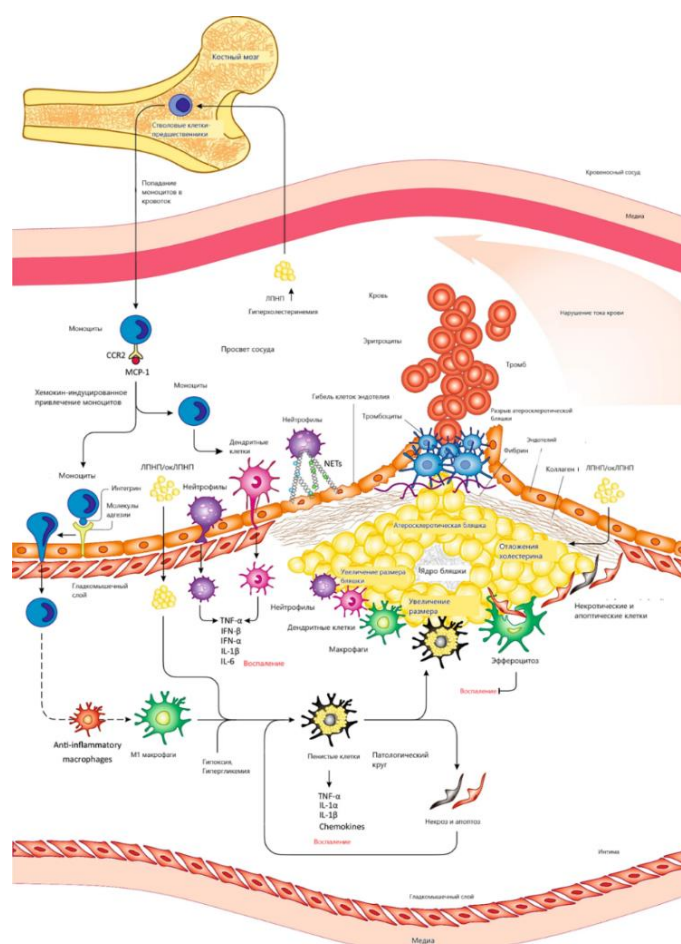


Рисунок 1 – Основные патофизиологические звенья участия воспаления в атерогенезе [28]

Процесс атерогенеза начинается с повреждения эндотелиального слоя артерий, обусловленного артериальной гипертензией, дислипидемией, курением, сахарным диабетом и окислительным стрессом. Эти воздействия нарушают барьерную функцию эндотелия и повышают проницаемость сосудистой стенки для липидов и иммунных клеток, облегчая проникновение ЛПНП в субэндотелиальную область [31]. Далее ЛПНП подвергаются окислению с образованием окисленных липопротеинов низкой плотности, которые инициируют локальное воспаление и рекрутирование моноцитов с последующей дифференцировкой в макрофаги и формированием пенистых клеток [32]. Накопление пенистых клеток сопровождается высвобождением провоспалительных медиаторов и поддержанием положительной обратной связи воспаления и липидного депонирования, что способствует росту атеросклеротических бляшек [1].

Системное воспаление является важным патогенетическим усилителем атеросклероза, что особенно показано на моделях хронических воспалительных заболеваний, включая псориаз, ревматоидный артрит и иммунодефицит, вызванный вирусом иммунодефицита человека. Эти состояния достоверно увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированы с более частым выявлением атеросклеротических изменений в брахиоцефальных и коронарных артериях и повышением вероятности сердечно-сосудистых событий [2, 33, 34, 35].

Системное воспаление приводит к эндотелиальной дисфункции – раннему и ключевому событию атерогенеза. Эндотелий регулирует сосудистый тонус и гемостаз посредством синтеза оксида азота, простаглицлина, эндотелина, фактора фон Виллебранда и молекул клеточной адгезии; при дисфункции нарушается продукция этих медиаторов [5]. Смещение баланса в сторону вазоконстрикции сочетается с ростом экспрессии адгезионных молекул, ухудшением барьерной функции, усилением инфильтрации иммунных клеток и ремоделированием сосудистой стенки с участием гладкомышечных клеток [5, 36]. Миграция в субэндотелиальное пространство лимфоцитов и моноцитов сопровождается увеличением продукции провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина- 1β , интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерферона- γ), что

поддерживает воспаление и прогрессирование структурных изменений сосудистой стенки [11, 37]. В этом контексте эндотелиальная дисфункция рассматривается как пусковой механизм, который связывает хроническое воспаление с последующим спектром событий – от формирования липидных полос до осложнённого течения бляшки с риском разрыва и тромбоза [38].

Дополнительный вклад в системное воспаление вносит образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) – ДНК-белковых структур, высвобождаемых активированными нейтрофилами в ответ на инфекционные и цитокиновые стимулы (рисунок 2). В норме NET деградируют под действием ферментов, включая ДНКазу; недостаточное разрушение этих структур поддерживает хроническое воспаление и ассоциируется с тромбозами и аутоиммунными заболеваниями, включая системную красную волчанку [39, 40].

В контексте атерогенеза NET формируются в условиях эндотелиальной дисфункции и липидного накопления, усиливают локальное воспаление и рекрутирование иммунных клеток, способствуя прогрессированию и потенциальной дестабилизации бляшки [41].

Снижение активности ДНКазы и накопление NET рассматриваются как один из механизмов повышенного атеросклеротического риска при системной красной волчанке [30].

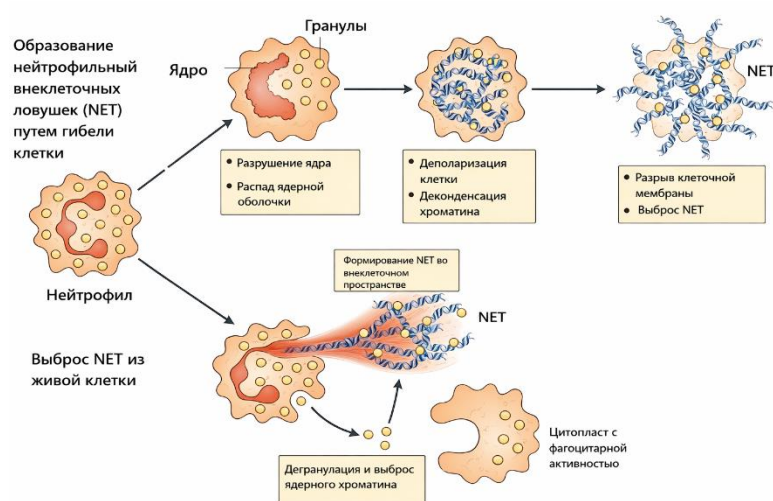


Рисунок 2 – Два механизма образования NET (авторская переработка по данным [42])

Помимо этого, было показано, что системное воспаление снижает активность защитных эндотелиальных механизмов, в том числе уменьшает синтез и биодоступность оксида азота (NO), что способствует вазоконстрикции и усилению оксидативного стресса в сосудистой стенке [43]. NO является ключевым эндотелий-зависимым вазодилататором, реализующим релаксацию гладкомышечных клеток через активацию гуанилатциклазы, а также обладает антиагрегантными и противовоспалительными свойствами [44, 45].

При хроническом воспалении и оксидативном стрессе провоспалительные цитокины подавляют активность эндотелиальной NO-синтазы, а избыточное образование супероксид-аниона приводит к инактивации NO с формированием пероксинитрита, что углубляет эндотелиальную дисфункцию [44]. Различные атерогенные факторы риска нарушают L-аргинин/NO-метаболический путь, формируя дисбаланс между вазодилататорными и вазоконстрикторными влияниями и тем самым способствуя прогрессированию атеросклеротических изменений [43,45]. Дефицит NO усиливает экспрессию молекул адгезии, инфильтрацию моноцитов и формирование пенистых клеток, а также повышает тромбоцитарную активацию, связывая хроническое воспаление, нарушения сосудистого тонуса и атерогенез [8, 44, 46, 47].

В таких условиях ускоряется отложение липидов и формирование атеросклеротических бляшек, что делает воспаление важной терапевтической мишенью; показано, что противовоспалительная терапия, в том числе с использованием ингибиторов интерлейкина-1 β (например, канакинумаба), снижает частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеросклерозом [48, 49].

При хронических воспалительных заболеваниях, таких как псориаз, ревматоидный артрит и воспалительные заболевания кишечника, отмечается стойкое повышение циркулирующих маркеров воспаления (СРБ и фибриногена), а также нарушение антиоксидантной защиты и дисбаланс противовоспалительных цитокинов, что ассоциировано с повышенным риском атеросклеротических осложнений за счёт эндотелиального повреждения и активации сосудистого воспаления [2, 34, 38].

1.2. Воспалительные заболевания кишечника и системное воспаление

ВЗК – это хронические рецидивирующие заболевания ЖКТ, включающие две основные формы: БК и ЯК. Эти заболевания характеризуются хроническим воспалением кишечника и имеют как схожие, так и отличительные клинические и морфологические особенности.

БК характеризуется трансмуральным, сегментарным гранулематозным воспалением и может поражать любой отдел пищеварительного тракта при преимущественном вовлечении тонкой и толстой кишки [4]. ЯК представляет собой хроническое заболевание толстой кишки с иммунным воспалением слизистой оболочки, начинающееся с прямой кишки и распространяющееся проксимально; воспалительный процесс, как правило, ограничен слизистым и подслизистым слоями [3].

Этиология ВЗК остаётся до конца неясной и рассматривается как мультифакторная, включающая генетическую предрасположенность, факторы окружающей среды, особенности кишечного микробиома и иммунологические нарушения [50, 51, 52]. Среди ассоциированных с повышенным риском генов наиболее часто упоминаются NOD2, IL23R и ATG16L1 [53]. К средовым факторам относят диету, курение, применение антибиотиков и стресс; при этом курение ассоциируется с более тяжёлым течением БК, тогда как при ЯК описан возможный протективный эффект [6, 50, 52]. Изменения кишечного микробиома у пациентов с ВЗК по сравнению с контрольными группами также рассматриваются как важный компонент поддержания воспаления и влияния на течение заболевания [53, 54, 55].

В основе патогенеза ВЗК лежит дисрегуляция врождённого и адаптивного иммунного ответа. Для БК характерна гиперактивация Т-хелперных субпопуляций с ведущей ролью интерлейкинов-17/21/23, тогда как при ЯК чаще отмечаются черты Th2-ориентированного воспаления с повышенной продукцией интерлейкинов-4/5/13 [9]. Существенное значение имеет фактор некроза опухоли- α , который усиливает повреждение кишечного эпителия, повышает проницаемость тканей и поддерживает хронизацию воспалительного каскада [6, 9, 29]. При этом

важно подчеркнуть, что патогенетически значимым является не «провоспалительная» активность регуляторных Т-клеток, а нарушение их регуляторной функции, ослабляющее противовоспалительный контроль при ВЗК.

Клинические проявления ВЗК определяются локализацией и активностью воспаления. БК обычно сопровождается абдоминальной болью, хронической диареей и снижением массы тела, тогда как для ЯК характерны диарея с примесью крови, боли в нижних отделах живота и тенезмы. Оба заболевания ассоциированы с внекишечными проявлениями с возможным поражением кожи, глаз, суставов, гепатобилиарной системы, кровеносной и других систем [51, 56, 57].

Распространённость внекишечных проявлений варьирует в широких пределах и зависит от региона, дизайна исследований и критериев включения [56]. По данным крупного швейцарского когортного исследования частота внекишечных проявлений составила 31% при БК и 43% при ЯК, причём у женщин они встречались чаще, чем у мужчин; в других работах диапазон оценок колеблется от 6 до 46,6% [57, 58, 59, 60, 61].

Распространённость внекишечных проявлений варьирует в широких пределах и зависит от региона, дизайна исследований и критериев включения [56]. По данным крупного швейцарского когортного исследования частота внекишечных проявлений составила 31% при БК и 43% при ЯК, причём у женщин они встречались чаще, чем у мужчин; в других работах диапазон оценок колеблется от 6 до 46,6% [57, 58, 59, 60, 61].

Хроническое воспаление при ВЗК не ограничивается кишечником и может сопровождаться системной воспалительной реакцией, что клинически проявляется повышением риска сердечно-сосудистых осложнений, остеопороза, тромботических событий и анемии, а также снижением качества жизни [3, 4, 9, 62].

Патогенетическая связь ВЗК с остеопорозом обусловлена действием провоспалительных цитокинов и может усиливаться длительным применением кортикостероидов [63]. Системное воспаление также нарушает обмен железа и способствует развитию анемии, включая вариант анемии хронического воспаления, опосредованный цитокин-индуцированной активацией гепсидина [64, 65].

Наконец, длительное персистирующее воспаление при ВЗК ассоциировано с повышением риска ряда злокачественных новообразований, наиболее выраженным при длительном течении ЯК [66, 67, 68, 69, 70].

1.3. Взаимосвязь воспалительных заболеваний кишечника и атеросклероза

Последние годы накапливаются данные, подтверждающие ассоциацию ВЗК с ускоренным развитием атеросклеротического поражения сосудов и повышением риска артериальных сердечно-сосудистых событий. По результатам систематических обзоров и метаанализов у пациентов с ВЗК отмечается увеличение частоты ишемической болезни сердца и цереброваскулярных осложнений по сравнению с общей популяцией, причём в ряде работ эффект выглядит более выраженным у женщин [7, 71, 72, 73, 74].

Косвенную поддержку причинной роли воспаления в формировании сосудистого риска при ВЗК дают данные о влиянии противовоспалительной терапии. В частности, в крупном французском когортном исследовании показано, что применение ингибиторов фактора некроза опухоли- α ассоциировано со снижением частоты острых артериальных событий, при этом выраженность эффекта могла различаться в зависимости от пола и нозологической формы ВЗК [10].

Важно подчеркнуть, что избыток сердечно-сосудистого риска при ВЗК не всегда может быть полностью объяснён традиционными факторами. В ряде исследований распространённость артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета и других классических факторов риска у пациентов с ВЗК не превышала популяционные показатели, что позволяет предполагать дополнительный независимый вклад хронического воспаления в развитие атеросклероза [75].

Патогенетически ВЗК могут способствовать атерогенезу через персистирующую системную воспалительную активность с повышением уровней провоспалительных цитокинов и острофазовых маркеров, что приводит к

эндотелиальной дисфункции, усилению оксидативного стресса, нарушению регуляции сосудистого тонуса и активации протромботических механизмов [71, 76]. Общие воспалительные и сосудистые звенья, объединяющие ВЗК и атеросклероз, обобщены в таблице 3 [77, 78], а интегральная схема влияния ВЗК на атерогенез представлена на рисунке 3 [79].

Таблица 3 – Общие звенья патогенеза ВЗК и атеросклероза [77,78]

Патогенетический механизм	Атеросклероз	ВЗК и системные воспалительные процессы	Общие звенья
Цитокины (IL-1 β , IL-6, TNF- α)	Стимулируют воспаление, вызывая инфильтрацию моноцитов и макрофагов в атеросклеротические бляшки	IL-1 β , IL-6 и TNF- α активируют воспаление при хронических воспалительных заболеваниях, включая ВЗК	Цитокины усиливают воспаление как при атеросклерозе, так и при ВЗК и других системных воспалительных состояниях
Матричные металлопротеиназы (ММР)	ММР-9 и ММР-2 разрушают внеклеточный матрикс, способствуют дестабилизации атеросклеротических бляшек	ММР вызывают разрушение тканей при хронических воспалительных заболеваниях	Общие механизмы деградации матрикса, увеличивающие воспаление и повреждение тканей
С-реактивный белок	Повышенный уровень СРБ ассоциируется с риском атеросклероза и его осложнений	СРБ является маркером системного воспаления, который повышается при активных воспалениях	СРБ как универсальный маркер воспаления используется для оценки воспалительного ответа

Продолжение таблицы 3

Окислительный стресс	Окисление ЛПНП усиливает воспаление сосудов и повреждение эндотелия	Окислительный стресс вызывает повреждение клеток и тканей при хроническом воспалении	Общий механизм повреждения клеток через накопление активных форм кислорода
Активность макрофагов (M1/M2)	M1 макрофаги усиливают воспаление в нестабильных бляшках, M2 макрофаги способствуют заживлению	Аналогичная поляризация макрофагов наблюдается при хроническом воспалении	Взаимодействие между M1/M2 макрофагами при воспалительных заболеваниях
Нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs)	NETs вызывают воспаление и повреждение тканей в атеросклеротических бляшках	NETs способствуют воспалению и повреждению тканей при инфекциях и аутоиммунных заболеваниях	NETs как общий механизм, усиливающий воспаление и активацию иммунных клеток
Ферроптоз	Ферроптоз вызывает клеточную гибель, способствуя нестабильности и разрушению бляшек	Ферроптоз участвует в хроническом воспалении и повреждении тканей	Ферроптоз как форма клеточной гибели, индуцированная оксидативным стрессом
NF-κB (Нуклеарный фактор κB)	NF-κB активирует провоспалительные гены, что усиливает воспаление и прогрессирование бляшек	NF-κB играет ключевую роль в поддержании хронического воспаления при ВЗК и других воспалительных заболеваниях	Общие пути активации NF-κB при воспалении

Продолжение таблицы 3

Адгезионные молекулы (ICAM-1, VCAM-1)	Повышенная экспрессия ICAM-1 и VCAM-1 способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию, усиливая воспаление в сосудах	ICAM-1 и VCAM-1 увеличивают миграцию лейкоцитов в области воспаления при ВЗК и других воспалениях	Адгезионные молекулы способствуют воспалению и миграции иммунных клеток в обоих состояниях
Инфламмосомы (NLRP3)	Активация инфламмосом NLRP3 способствует высвобождению IL-1 β и усилению воспалительных реакций	NLRP3 инфламмосомы активируются при воспалительных заболеваниях, таких как ВЗК и ревматоидный артрит	Инфламмосомы как общий механизм усиления воспаления через активацию цитокинов
Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (Lp-PLA2)	Повышает окисление ЛПНП, усиливая воспаление и развитие атеросклеротических бляшек	Увеличение Lp-PLA2 также связано с воспалительными процессами, особенно при метаболических нарушениях	Lp-PLA2 как фермент, участвующий в воспалении и повреждении тканей
МикроРНК (miRNAs)	miRNAs регулируют экспрессию генов, связанных с воспалением, и участвуют в патогенезе атеросклероза	miRNAs также участвуют в регуляции воспалительных процессов при хронических заболеваниях	miRNAs как общий механизм регуляции воспалительных процессов на уровне экспрессии генов
Лейкоциты и тромбоциты	Активация лейкоцитов и тромбоцитов вызывает воспаление и образование тромбов в атеросклеротических бляшках	Аналогичные механизмы активации наблюдаются при ВЗК и других воспалительных заболеваниях	Активация лейкоцитов и тромбоцитов как общий механизм воспаления и тромбоза

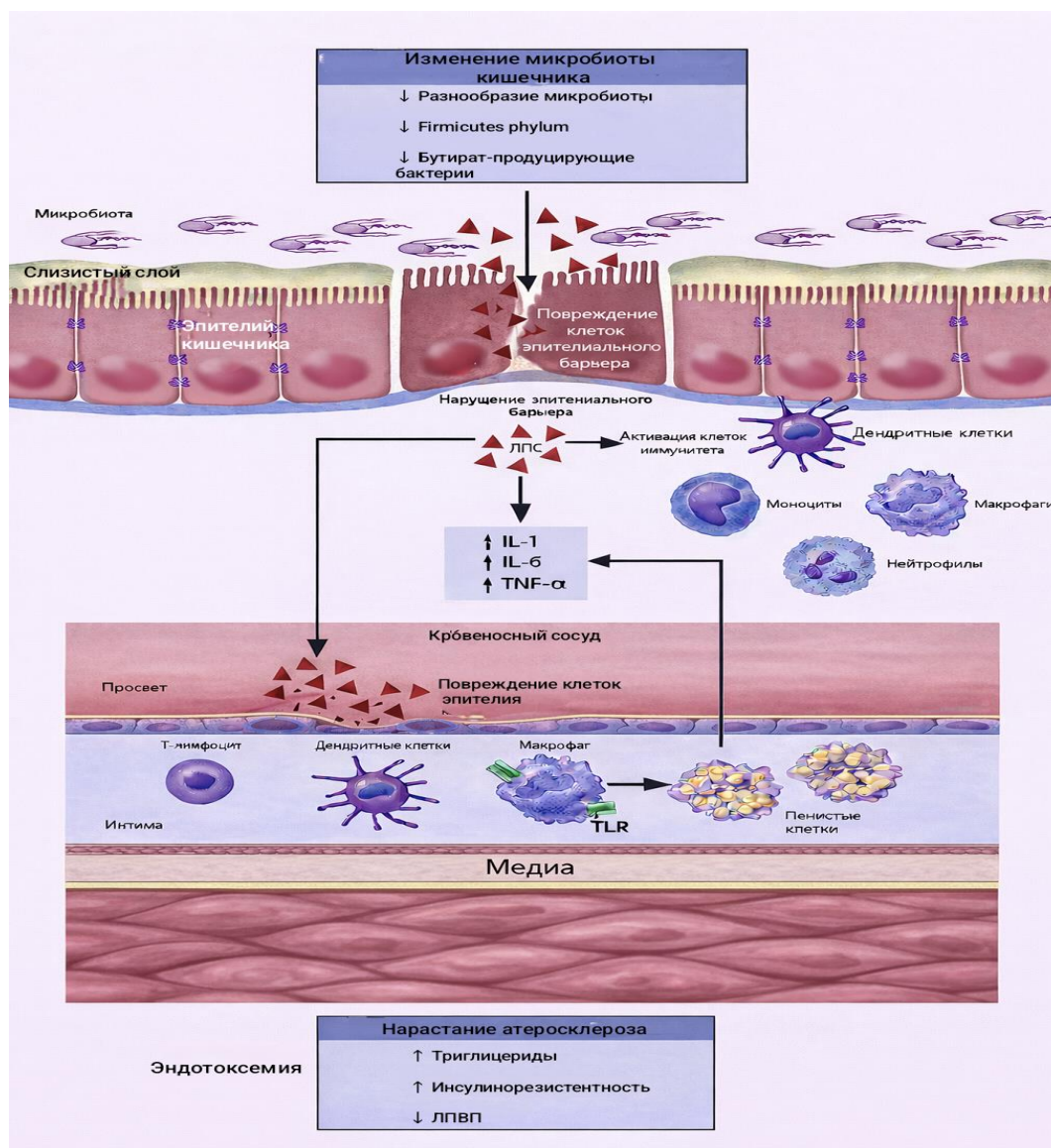


Рисунок 3 – Влияние ВЗК на атерогенез [авторская переработка по данным [79]

1.4. Использование ультразвуковой доплерографии для оценки атеросклеротического поражения сосудов

Оценка степени атеросклеротического поражения сосудов является ключевым аспектом в ранней диагностике и лечении атеросклероза, а также в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений. Существуют различные методы, которые позволяют определить степень поражения сосудов [80].

Одним из наиболее распространённых методов диагностики атеросклероза является ультразвуковая доплерография, которая позволяет оценить кровоток и

состояние сосудов в реальном времени. Преимущества данного метода заключаются в его неинвазивности, безопасности и доступности. УЗДГ особенно эффективен для оценки состояния периферических артерий и сосудов шеи, таких как сонные артерии. С помощью ультразвука можно выявить утолщение комплекса интима-медиа, что является ранним признаком атеросклеротического поражения [80]. ТКИМ представляет собой толщину внутренней (интима) и средней (медиа) оболочек артериальной стенки и является одним из ранних маркеров атеросклероза. Измерение ТКИМ с помощью ультразвукового исследования сонных артерий широко применяется для оценки субклинического атеросклероза и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний [81, 82].

Измерение ТКИМ производится, когда пациент находится в положении лёжа на спине с небольшим поворотом шеи в противоположную сторону и минимальным напряжением шейных мышц. Стандартное место измерения – это общая сонная артерия на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации. Измерения оптимально проводить в конце диастолы, так как систолическое расширение просвета делает ТКИМ тоньше. Толщина стенки может зависеть от анатомического расположения в организме, скорости кровотока и угла его воздействия на стенку. Угол в месте бифуркации общей сонной артерии, диаметр расширения артерии (луковицы) и изгиб начала внутренней сонной артерии могут приводить к изменению структуры стенки (ремоделированию), что увеличивает различия в значениях ТКИМ между разными людьми в этих зонах [81].

Нормальные значения ТКИМ варьируются в зависимости от возраста и пола, однако для взрослых людей считается, что нормальная толщина комплекса составляет менее 0,9 мм. Увеличение ТКИМ выше 1,0 мм расценивается как маркер атеросклеротического поражения. Толщина комплекса интима-медиа может увеличиваться с возрастом, а также под влиянием таких факторов риска, как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и курение [82].

Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий является информативным и клинически значимым методом оценки субклинического атеросклероза. Особое значение имеет именно ТКИМ общей сонной артерии как

количественный, воспроизводимый и относительно легко стандартизируемый показатель, отражающий ранние структурные изменения сосудистой стенки ещё до формирования выраженных стенозирующих бляшек. Измерение ТКИМ позволяет получать непрерывную шкалу значений, что облегчает сопоставление данных между различными исследованиями и популяциями, а также даёт возможность отслеживать динамику показателя во времени в ответ на модификацию факторов риска или проводимую терапию. Высокая прогностическая ценность увеличения ТКИМ в отношении инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности продемонстрирована в ряде крупных проспективных исследований и метаанализов, причём связь сохраняется после учёта традиционных факторов риска, что позволяет рассматривать ТКИМ как маркер поражения органов-мишеней и дополнительный инструмент уточнения сердечно-сосудистого риска у пациентов с промежуточным или пограничным уровнем риска. В условиях рутинной клинической практики измерение ТКИМ отличается хорошей переносимостью, отсутствием лучевой нагрузки, сравнительно низкой стоимостью и возможностью многократного повторения, что делает этот параметр особенно привлекательным для использования в группах пациентов, у которых стандартные шкалы риска могут недооценивать истинную вероятность сердечно-сосудистых осложнений. К таким группам относятся, в частности, больные с хроническими воспалительными заболеваниями, включая воспалительные заболевания кишечника, у которых определение ТКИМ и одновременная регистрация атеросклеротических бляшек позволяют выявлять ранние сосудистые изменения, не отражающиеся в традиционных стратификационных моделях, и тем самым дополняют стандартную оценку сердечно-сосудистого риска и обосновывают необходимость более тщательного наблюдения [80, 81, 82].

1.5. Оценка артериальной жесткости

Артериальная жесткость – это физическое свойство артериальных стенок, характеризующее их способность противостоять деформации под воздействием

кровенного давления [83]. С увеличением жесткости артерий их способность расширяться и сокращаться в ответ на изменения кровяного давления снижается. Это приводит к увеличению сопротивления кровотоку и повышенной нагрузке на сердечно-сосудистую систему. Повышенная артериальная жесткость ассоциируется с рядом патологических состояний, таких как гипертония, атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания [83, 84].

Среди ключевых патофизиологических механизмов развития артериальной жесткости выделяют воспаление, окислительный стресс и дисфункцию эндотелия [85]. Воспаление способствует накоплению макрофагов и других иммунных клеток в стенках сосудов, что вызывает ремоделирование сосудистой ткани [86]. Окислительный стресс, вызванный накоплением активных форм кислорода, ведет к повреждению клеточных структур, стимулируя апоптоз гладкомышечных клеток и способствуя увеличению жесткости стенок артерий. Нарушение функций эндотелия, в том числе снижение выработки оксида азота, снижает способность сосудов расширяться, что также способствует повышению их жесткости [85].

Одним из важных факторов в повышении артериальной жесткости является кальцификация сосудов. С возрастом и при ряде патологических состояний, таких как хроническая почечная недостаточность и сахарный диабет, в стенках артерий накапливаются кальциевые соли, что делает их более ригидными. В совокупности эти процессы приводят к повышению артериального давления, увеличению нагрузки на сердце и повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний [87, 88, 89].

Наиболее распространенным методом количественной оценки артериальной жесткости является измерение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). С увеличением жесткости артерий СРПВ возрастает, что служит важным биомаркером для оценки сосудистого здоровья и прогноза сердечно-сосудистых рисков [85].

Каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны (кфСРПВ) является основным методом измерения артериальной жесткости [87]. КфСРПВ отражает время, за которое пульсовая волна распространяется от сонной

артерии до бедренной артерии. КфСРПВ (PWV) рассчитывается по следующей формуле:

$$PWV = \frac{D}{\Delta t}$$

где D – это расстояние между точками регистрации (сонной и бедренной артериями), а Δt – время задержки между появлением пульсовой волны в этих точках. Единицей измерения СРПВ является метры в секунду (м/с).

В норме значение кфСРПВ не превышает 10 м/с, увеличение скорости может свидетельствовать о повышении жесткости артерии и снижении сосудистой эластичности [83, 84]. Главным недостатком данного метода оценки артериальной жесткости является зависимость показателя от уровня давления в момент измерения. При повышении цифр систолического артериального давления за счет повышенного механического давления на стенку сосуда увеличиваются и значения показателя КфСРПВ. Уменьшение же артериального давления, также может приводить к снижению СРПВ, что не всегда дает объективно оценить показатели артериальной жесткости [90].

Другими более независимыми показателями являются сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) и лодыжечно-плечевой индекс (ABI).

Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) – это индекс, который отражает жесткость артерий, включая аорту и другие крупные артерии. Это неинвазивный метод, основанный на измерении скорости распространения пульсовой волны, как и каротидно-фemorальная скорость, но с корректировкой на артериальное давление. CAVI считается более объективным, поскольку он минимизирует влияние текущего артериального давления на измерение артериальной жесткости, что делает его особенно ценным для диагностики сосудистых изменений. CAVI рассчитывается по сложной математической формуле, которая учитывает время распространения пульсовой волны от сердца до артерий лодыжки и давление, измеренное на плечевой артерии. Повышение CAVI свидетельствует о повышенной жесткости артерий, что связано с такими состояниями, как артериальная гипертензия, атеросклероз и старение артерий. Это

позволяет оценивать риск развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности. Нормальные значения САVI обычно менее 8. Повышенные значения САVI более 9 указывают на значительное повышение жесткости артерий и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [91, 92].

Лодыжечно-плечевой индекс давления (АВI) – это метод измерения отношения систолического артериального давления в лодыжке к систолическому давлению на плечевой артерии.

АВI вычисляется по формуле:

$$ABI = \frac{\text{систолическое давление на лодыжке}}{\text{систолическое давление на плече}}$$

Нормальные значения АВI - 1.0–1.4 (отношение близкое к единице указывает на нормальную проходимость артерий). Низкие значения АВI менее 0.9 свидетельствуют о наличии периферических артериальных заболеваний. Высокие значения АВI более 1.4 могут указывать на кальцификацию стенок артерий, что также связано с сосудистыми заболеваниями [92].

Индекс САVI определяется с использованием аппаратов серии VaSera, произведённых компанией Fukuda Denshi (Япония). Эти устройства, помимо расчета значений САVI, также вычисляют сосудистый возраст пациента и АВI, который служит показателем наличия или отсутствия атеросклеротических изменений в артериях нижних конечностей. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по вопросам сахарного диабета, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний, измерение АВI может использоваться для исключения структурных заболеваний сердца. Кроме того, АВI может рассматриваться как модифицируемый фактор риска при оценке сердечно-сосудистых рисков у пациентов с умеренной или высокой вероятностью развития сердечно-сосудистых заболеваний [93]. Индекс САVI рекомендован к применению в клинической практике наряду с другими методами оценки сосудистой жесткости согласованным мнением российских экспертов по оценке артериальной жесткости [94].

В контексте оценки раннего сердечно-сосудистого риска важным преимуществом CAVI является его способность отражать суммарную жесткость артериального русла от аорты до артерий нижних конечностей и меньшая зависимость от текущего уровня артериального давления по сравнению с каротидно-фemorальной скоростью распространения пульсовой волны. Это позволяет рассматривать CAVI как более стабильный и воспроизводимый показатель, который характеризует не столько моментное гемодинамическое состояние, сколько степень структурно-функционального ремоделирования артерий. Показано, что повышение CAVI ассоциируется с наличием клинически значимого атеросклероза коронарных и церебральных артерий, а также с повышением риска инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности даже у пациентов без манифестных симптомов. В популяциях с исходно низким или промежуточным риском, по данным традиционных шкал, использование CAVI позволяет выявлять группу лиц с доклиническим поражением сосудистой стенки и «ускоренным» сосудистым старением, которые требуют более интенсивного наблюдения и коррекции факторов риска [94].

Совместное использование показателей артериальной жёсткости (CAVI) и ABI позволяет более полно охарактеризовать состояние артериального русла как в проксимальных отделах, так и на уровне артерий нижних конечностей, а также повысить точность стратификации риска у пациентов, у которых стандартные модели могут недооценивать истинную вероятность сердечно-сосудистых событий. К этой категории относятся, в частности, больные с хроническими воспалительными заболеваниями, включая воспалительные заболевания кишечника, у которых прямые сосудистые маркёры субклинического атеросклероза и артериальной жёсткости имеют особое значение для выявления ранних сосудистых изменений и своевременного назначения профилактических мероприятий.

1.6. Современные методы оценки сердечно-сосудистого риска

Оценка сердечно-сосудистого риска (ССР) является ключевым элементом профилактики ССЗ. Современные модели основаны на крупных популяционных исследованиях и используют совокупность традиционных факторов риска, позволяя стратифицировать пациентов и определять интенсивность профилактических вмешательств.

Шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) разработана Европейским обществом кардиологов для оценки 10-летнего риска смерти от ССЗ на основе возраста, пола, уровня артериального давления, общего холестерина и курения. Её сильные стороны – простота и применимость в европейских популяциях, однако модель не учитывает ряд клинически значимых параметров (например, нарушения углеводного обмена, ожирение) и не отражает вклад хронического воспаления, что ограничивает точность прогноза вне рамок «классического» профиля риска [95, 96].

Шкала SCORE2 представляет собой обновлённую модель 10-летнего риска атеросклеротических событий, включающую не только фатальные, но и нефатальные исходы, с современной калибровкой и региональной адаптацией для стран Европы. Применение SCORE2 позволяет точнее оценивать риск в различных возрастных группах и учитывать вариабельность базовой смертности между популяциями [21, 97, 98]. При этом абсолютные значения риска требуют интерпретации с учётом возрастных порогов и принадлежности региона к соответствующей категории риска [21, 97, 98]. Внедрение SCORE2 также изменило пороговые значения категорий риска и расширило круг пациентов, которым показаны активные профилактические мероприятия [97].

Фрамингемская шкала риска, основанная на данных Framingham Heart Study, прогнозирует вероятность развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта и других клинических исходов на основе традиционных факторов риска и широко применяется как классическая модель первичной профилактики. Практическая ценность её использования в исследовательских

работах заключается в возможности стандартизировать оценку базового традиционного риска и сопоставлять группы при анализе дополнительных модификаторов (в частности, системного воспаления), что делает шкалу методологически полезной при изучении влияния хронических воспалительных заболеваний на сосудистые исходы [96, 99, 100]. Вместе с тем ограничения модели связаны с историческими особенностями исходной когорты, популяционной специфичностью и потенциальным снижением точности при выраженной коморбидности и нетипичных профилях риска, включая состояния с активным хроническим воспалением, где традиционные модели могут недооценивать реальный риск [96, 99, 100].

Шкала ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Estimator), разработанная на базе объединённых когортных уравнений, используется преимущественно для оценки 10-летнего риска у лиц без установленной ССЗ; модель демонстрирует этнические и популяционные ограничения с риском недооценки или переоценки в отдельных группах [101, 102]. Шкала SHAPE ориентирована на ранний скрининг и первичную профилактику у лиц с потенциально скрытым риском, однако её прогностическая точность и универсальность ограничены различиями популяционных характеристик [103].

В британской клинической практике существенное место занимают модели QRISK. Базовая версия QRISK1 была адаптирована под британскую популяцию и включала традиционные факторы риска, такие как возраст, пол, курение, индекс массы тела (ИМТ), показатели артериального давления и липидного профиля, наличие сахарного диабета и семейный анамнез. Её преимущество заключалось в популяционной адаптации, но версия не учитывала ряд значимых параметров, включая этническую принадлежность и хронические заболевания [104]. В QRISK2 были добавлены показатели этнической принадлежности и отдельные хронические состояния, что улучшило прогноз у более широкой клинической группы пациентов. Эти изменения повысили точность модели, в том числе у лиц с хроническими воспалительными заболеваниями [105]. QRISK3 включил дополнительные клинические параметры, включая некоторые аутоиммунные состояния и маркеры

хронического воспаления, что усилило значимость модели для отдельных групп повышенного риска [106].

В настоящее время накоплены убедительные доказательства того, что системное хроническое воспаление ускоряет атерогенез и повышает ССР, а пациенты с воспалительными заболеваниями (ревматоидный артрит, псориаз, ВЗК и др.) имеют большую частоту сердечно-сосудистых событий при сопоставимых традиционных факторах риска. Стандартные шкалы, основанные преимущественно на классических факторах, склонны недооценивать реальный риск у таких пациентов [107].

Показательный пример – результаты Sleutjes A. и соавторов: у пациентов с ВЗК зарегистрированная частота сердечно-сосудистых событий была примерно вдвое выше, чем в контрольной группе, тогда как расчётный 10-летний риск по SCORE2 оказался парадоксально ниже, что указывает на значимую недооценку риска при системном воспалении [107]. Сходная проблема описана и при тяжёлом псориазе: традиционные модели часто не отражают избыток клинического и субклинического риска [108, 109, 110].

Наиболее детально проблема недооценки изучена при ревматоидном артрите (РА). По данным наблюдательных исследований риск ССЗ у пациентов с РА повышен примерно на 50–70% по сравнению с лицами без РА аналогичного возраста [2]. При использовании SCORE значительная часть таких пациентов классифицируется как имеющая низкий/умеренный риск и может не получать должной профилактики [111]. Ряд работ показал, что оригинальная SCORE пропускает существенную долю пациентов РА высокого риска [112, 113], включая российские данные о расхождении между ожидаемым и фактическим уровнем событий [114]. SCORE2 улучшает идентификацию части пациентов РА высокого риска, однако алгоритм по-прежнему не включает напрямую воспалительные маркеры или сам факт наличия воспалительного заболевания, что оставляет возможность остаточной недооценки при умеренном традиционном профиле [112].

В связи с этим современные источники подчёркивают необходимость адаптации оценки ССР у пациентов с хроническими воспалительными

заболеваниями [107]. Европейская лига против ревматизма предложила использовать поправочный коэффициент 1,5 к SCORE у отдельных пациентов с РА, что затем было отражено и в кардиологических рекомендациях; в документах ESC 2021 указано, что при наличии РА допустимо умножать риск по SCORE2 на 1,5 для учёта усиления атеросклеротического риска (класс IIa) [21, 115].

Для других системных воспалительных заболеваний универсальные численные поправки пока не стандартизированы. В рекомендациях ESC 2021 подчёркнуто, что хронические воспалительные состояния, включая ВЗК, следует рассматривать как дополнительный отягчающий фактор при клинической оценке риска [21]. Отдельные национальные модели уже частично учитывают воспаление: например, QRISK3 включает РА и системную красную волчанку, но пока не интегрирует ВЗК, несмотря на доказанное повышение сосудистого риска [106]. В практическом плане обсуждаются два взаимодополняющих подхода: расширение прогнозных моделей за счёт включения маркеров воспаления/нозологических параметров и более частое применение визуализации субклинического атеросклероза для выявления «неучтённого» риска [107].

В целом признание системного воспаления независимым фактором сердечно-сосудистого риска отражено в международных и российских публикациях последних лет, где подчёркивается необходимость учитывать этот компонент при ведении пациентов с РА, псориазом и ВЗК [12, 116]. Это обосновывает актуальность дальнейшей модификации шкал риска и внедрения персонализированных алгоритмов профилактики ССЗ.

1.7. Заключение по главе 1

Анализ представленных литературных данных свидетельствует, что хроническое системное воспаление является важным независимым детерминантом ускоренного атерогенеза и дополняет вклад традиционных факторов риска в формирование сердечно-сосудистой патологии [1, 2, 8, 12, 71, 78, 116]. Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит)

характеризуются длительным иммуновоспалительным процессом, генерализованной активацией цитокинового звена и острофазовых реакций, что сопровождается повышением риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с популяцией без ВЗК [5, 6, 7, 9, 10, 12]. По данным крупных когортных исследований и мета-анализов, относительное увеличение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ВЗК составляет в среднем 19–25%, особенно выражено у молодых больных и при активном течении заболевания [7, 9, 10, 77, 117, 118]. При этом распространённость классических факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, курение) у больных ВЗК сопоставима с таковой в общей популяции, что подчёркивает самостоятельный вклад системного воспаления и специфических патогенетических механизмов в формирование сердечно-сосудистого риска [6, 71, 75, 76].

Современные представления о связи ВЗК и атеросклероза базируются на данных о ключевой роли провоспалительных цитокинов, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, нарушений липидного обмена, а также участия нейтрофильных внеклеточных ловушек, которые одновременно вовлечены в поддержание кишечного воспаления и в атеросклеротическое поражение сосудов [30, 71, 77, 78, 119]. Показано, что высокий уровень С-реактивного белка и других маркеров системного воспаления ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, что имеет принципиальное значение для стратификации риска у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, включая ВЗК [1, 7, 31, 78, 111, 120]. Косвенно патогенетическая значимость воспаления подтверждается данными исследований, демонстрирующих снижение частоты острых артериальных событий на фоне эффективной противовоспалительной (в том числе анти-ФНО- α) терапии [10, 11, 117, 121].

Наряду с клиническими исходами активно изучаются маркеры субклинического атеросклероза. Утолщение комплекса интима–медиа сонных артерий, наличие атеросклеротических бляшек, повышение артериальной жёсткости и снижение лодыжечно-плечевого индекса рассматриваются как

валидированные предикторы сердечно-сосудистых событий в общей популяции [80, 81, 82, 83, 84, 91, 92, 93, 94, 122, 123, 124]. В исследованиях, выполненных у пациентов с ВЗК, получены данные о возможном увеличении ТКИМ, повышении скорости распространения пульсовой волны и других показателей артериальной жёсткости, а также о более частом выявлении субклинических сосудистых изменений, особенно на фоне активного воспалительного процесса [5, 6, 7, 11, 12, 125, 126]. Вместе с тем результаты этих работ неоднородны: они основаны на относительно небольших выборках, различаются по дизайну, критериям включения, методикам ультразвуковой и сфигмометрической оценки, а также редко предусматривают одновременное комплексное исследование ТКИМ, САVI, АВI и маркеров воспаления в одной когорте пациентов.

Отдельной проблемой является недооценка воспалительно-ассоциированного риска стандартными шкалами стратификации (SCORE, SCORE2, Фрамингем и др.), которые ориентированы преимущественно на традиционные факторы риска и не учитывают вклад хронического системного воспаления. Показано, что у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями, включая ВЗК, наблюдается несоответствие между низким или умеренным расчётным риском и повышенной частотой как субклинического атеросклероза, так и клинических сердечно-сосудистых исходов [6, 11, 12, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 116, 121]. Вопрос о необходимости модификации существующих моделей риска или включения в них дополнительных показателей (маркер воспаления, параметры субклинического атеросклероза, артериальной жёсткости и периферического кровотока) остаётся дискуссионным.

Таким образом, несмотря на существенный прогресс в понимании взаимосвязи воспалительных заболеваний кишечника и атеросклероза, сохраняются значимые пробелы, касающиеся ранней диагностики сосудистого поражения и адекватной стратификации сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов. Недостаточно изучено сочетанное использование ультразвуковой оценки ТКИМ и атеросклеротических бляшек, показателей артериальной жёсткости (САVI) и лодыжечно-плечевого индекса в комплексе с

лабораторными маркерами воспаления и традиционными факторами риска у больных ВЗК, а также сопоставление полученных данных с результатами стандартных шкал риска. Необходимы комплексные клиничко-инструментальные исследования, позволяющие уточнить характер и выраженность субклинического атеросклероза у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, оценить информативность различных маркеров для раннего выявления сосудистого поражения и совершенствовать подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска при ВЗК. Именно решение этих задач определило направленность и структуру настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Исследование проводилось на базе отделения гастроэнтерологии Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с 2022 по 2024 год.

В работу включено 115 пациентов, которые относились к 3 различным группам: пациенты с БК, пациенты с ЯК и пациенты контрольной группы.

Диагнозы ВЗК определялись согласно определениям из клинических рекомендаций, утвержденных министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) и подтвержденные результатами гистологических исследований после проведения биопсии во время колоноскопии.

Согласно определениям МЗ РФ:

Язвенный колит – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [3].

Болезнь Крона – хроническое, рецидивирующее заболевание ЖКТ неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [4].

В группы ВЗК пациенты включались вне зависимости от степени тяжести заболевания, его активности и получаемой терапии.

В группу контроля включались пациенты без известного ВЗК, а также других заболеваний, способных повышать сердечно-сосудистый риск.

Критериями невключения в исследование являлись:

- Заведомо высокий сердечно-сосудистый риск;
- Наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний;
- Наличие других хронических заболеваний, способных вызывать синдром хронического воспаления (псориаз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, другие системные заболевания соединительной ткани и т.д.);

- Пациенты с угрожающими жизни, самостоятельно влияющими на прогноз и инвалидизирующими заболеваниями;
- Пациенты с психическими расстройствами, не позволяющими им дать информированное согласие или адекватно отвечать на вопросы, отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Характеристики пациентов сравнивались по следующим показателям: возраст, пол, рост, индекс массы тела, статус курения, употребления алкоголя, длительность заболевания в месяцах (для пациентов с ВЗК). Длительность заболевания оценивалась анамнестически с момента появления первых клинических проявлений ВЗК.

Также проводился сбор сведений о лекарственной терапии у пациентов с ВЗК. Информация о терапии фиксировалась по двум временным срезам – «в анамнезе» и «на момент исследования». Терапию классифицировали по четырём клинически релевантным классам: 5-аминосалицилаты (месалазин, сульфасалазин), системные глюкокортикостероиды (пероральные/парентеральные формы), иммуносупрессоры (тиопурины, метотрексат) и биологическая терапия (моноклональные антитела: ингибиторы TNF- α , анти- α 4 β 7, анти-IL-12/23). Анализ терапии проходил без оценки доз, схем смены лечения и их продолжительности.

Всем пациентам проводилось два исследования: ультразвуковая доплерография брахицефальных артерий (УЗДГ БЦА) и сфигмометрия. Исследования проводились опытным специалистом функциональной диагностики на аппаратуре экспертного класса (Samsung Medison Accuvix A30 для проведения ультразвуковых исследований и Fukuda VaSera VS-1500N для проведения сфигмометрии). Специалисту функциональной диагностики не сообщался диагноз пациента.

При проведении УЗДГ БЦА оценивались следующие показатели:

- Толщина комплекса-интима медиа на общих сонных артериях справа и слева;
- Диаметр общих сонных артерий справа и слева;
- Скорость потока крови на общих сонных артериях справа и слева;

- Наличие атеросклеротических бляшек на общих сонных артериях справа и слева;
- Толщина комплекса-интима медиа на подключичных артериях справа и слева;
- Диаметр подключичных артерий справа и слева;
- Скорость потока крови на подключичных артериях справа и слева;
- Наличие атеросклеротических бляшек на подключичных артериях справа и слева;
- Диаметр позвоночных артерий справа и слева;
- Диаметр внутренних яремных вен справа и слева;

При проведении сфигмометрии проводилась оценка следующих показателей:

- Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) справа и слева;
- Лодыжечно-плечевой индекс давления (ABI) справа и слева.

Пациентам проводились лабораторные исследования, при которых оценивались следующие показатели: количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов, показатели аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего белка, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, глюкозы, железа, фибриногена, С-реактивного белка, общего холестерина, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПНОН, триглицеридов, индекс атерогенности.

Также всем пациентам проводился расчет 10-ти летнего сердечно-сосудистого риска на основе шкалы Фрамингема. Данная шкала выбрана в связи с тем, что при ней можно оценить сердечно-сосудистый риск у наиболее молодых групп пациентов.

Спустя год после включения в исследования был проведен сбор информации о возникновении сердечно-сосудистых событий или развитии сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве исходов были включены: впервые выявленная артериальная гипертензия, впервые выявленное и зарегистрированное нарушение ритма и проводимости сердца (фибрилляция/трепетания предсердий, суправентрикулярные и желудочковые тахикардии, частые экстрасистолы, сино-

атриальные и атриовентрикулярные блокады всех степеней), инициация кардиологической терапии (антигипертензивной, гиполипидемической, антиагрегантной, антикоагулянтной, антиаритмической), а также острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, общая смертность. Информация собиралась посредством стандартизированного телефонного интервью с пациентами (или их доверенными лицами) или осмотра с анализом медицинской документации при повторной госпитализации. Пациенты, с которыми не удалось установить контакт, не включались в эту часть исследования.

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования представлен на рисунке 4.

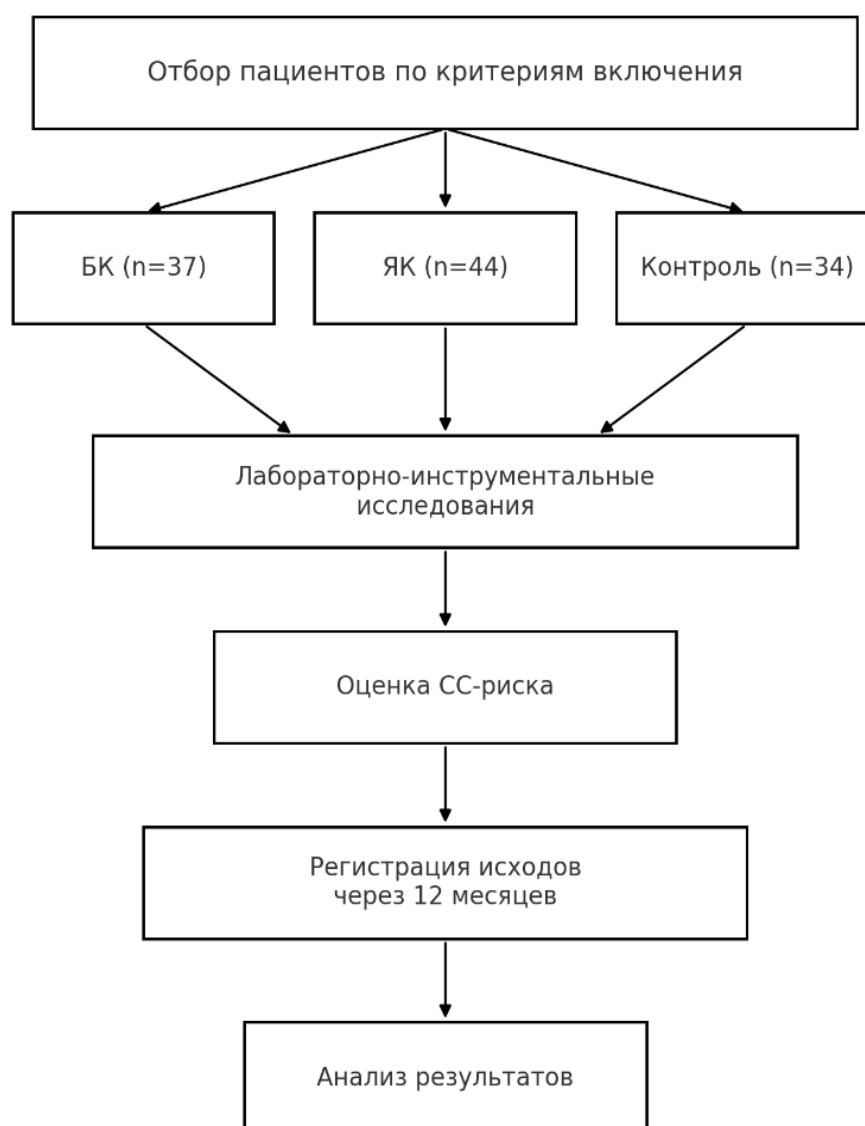


Рисунок 4 – Дизайн исследования (авторский рисунок)

На этапе планирования была принята стратегия непрерывного включения всех подходящих пациентов в заданный временной интервал с целевым ориентиром статистической силы не ниже $\sim 0,70$, что представляется рациональным при редкой патологии. Итоговая выборка при $\alpha=0,05$ обеспечила мощность 74–77%; данный уровень расценивается как достаточный для надёжной оценки ассоциаций между хроническим воспалением и субклиническими признаками атеросклеротического поражения (ТКИМ, атеросклеротические бляшки, показатели артериальной жёсткости и др.).

Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинской декларации и национальных нормативных документов, регламентирующих проведение биомедицинских исследований. Каждому пациенту разъяснялись цели, задачи, возможные риски и ожидаемые результаты исследования. После получения информированного согласия пациенты проходили комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование (ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий и сфигмометрия).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета. Выписка из протокола №22-22 заседания локального этического комитета от 03.11.2022.

Идентификационный номер исследования на clinicaltrials.gov: NCT05781737.

2.2. Статистический анализ данных

Все расчёты и статистический анализ проводились с использованием программного обеспечения R версии 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Для анализа данных использовались как методы описательной статистики, так и методы проверки гипотез.

Для описания характеристик каждой исследуемой группы были рассчитаны минимальные и максимальные значения, медианы, средние и квартили.

Для повышения устойчивости результатов статистического анализа была проведена коррекция выбросов (экстремальных значений) путем винсоризации. Суть винсоризации заключается в замене крайних значений в данных (как на нижнем, так и на верхнем концах распределения) на более допустимые пределы. В отличие от полного исключения выбросов из анализа, винсоризация оставляет такие значения в выборке, но ограничивает их до определённых границ, чтобы избежать слишком сильного влияния на итоговые результаты.

После проведения анализа описательной статистики каждой выборке для определения дальнейших методов статистического анализа проводилась проверка нормальности распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка.

После проверки нормальности распределения проводилась проверка гипотез. Для групп с нормальным распределением данных применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для оценки статистически значимых различий между группами. В случаях, когда была выявлена неоднородность дисперсий, применялась модифицированная версия ANOVA по Уэлчу.

Для ненормально распределённых данных использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Этот критерий позволил проводить многогрупповые сравнения без предположения о нормальности распределения.

Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовался U-критерий Манна-Уитни.

Для анализа связи между двумя категориальными переменными при малых выборках использовался точный критерий Фишера.

Для коррекции значений уровня статистической значимости (p -значений) при множественных сравнениях с целью контроля ложноположительных результатов и минимализации вероятности ошибок первого рода использовалась процедура Бенджамини-Хохберга.

В качестве корреляционного анализа в каждой группе рассчитаны корреляции Пирсона или Спирмена (в зависимости от распределения) между ключевыми показателями (например, длительность заболевания, маркеры

воспаления, липиды, показатели сосудистых изменений и антропометрические данные). Значимость оценивалась с поправкой на множественные сравнения (метод Бенджамини-Хохберга).

В рамках регрессионного анализа построены многофакторные линейные модели для оценки независимого влияния наличия ЯК или БК (как бинарных предикторов) на показатели атеросклероза (например, толщину комплекса интима-медиа сонных артерий), с учетом потенциальных ковариат (возраст, показатели липидного профиля, уровень лейкоцитов, СРБ и др.). Отбор переменных осуществлялся пошагово по критерию АІС.

Для графической проверки распределений и наглядного представления межгрупповых различий построены «ящики с усами» (box-and-whisker plots) для всех количественных переменных. Графики создавались в R-пакете на уже винсоризированных данных. «Усы» определялись стандартным правилом $1,5 \times IQR$, что позволило одновременно визуализировать центральную тенденцию, разброс и выявленные выбросы без их исключения из выборки.

Для иллюстрации результатов многофакторных регрессионных моделей были построены графики типа «forest plot», демонстрирующие оценённые β -коэффициенты (или отношения шансов) и 95 % доверительные интервалы для каждого предиктора.

2.3. Общая характеристика пациентов

В исследование было включено 115 пациентов:

- 37 пациентов с болезнью Крона, из них 20 мужчин (54,05%) и 17 женщин (45,95%);
- 44 пациента с язвенным колитом, из них 23 мужчины (52,27%) и 21 женщина (47,73%);
- 34 пациента контрольной группы, из них 12 мужчин (35,29%) и 22 женщины

Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Исходные характеристики пациентов

	Пациенты с БК	Пациенты с ЯК	Пациенты контрольной группы	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 [25,3;42,8]	0,886
Рост, см, Me [Q1;Q3]	171 [163,8;180]	172 [165;178]	168 [163;177.5]	0,761
Вес, кг, M ± SD	69,53±14,35	67,92±16,77	69,06±16,85	0,886
Индекс массы тела, кг/м ² , M ± SD	23,55±4,03	22,88±4,54	23,71±4,39	0,774

Для групп с нормальным распределением показатели указаны в виде средних (M) и стандартного отклонения (SD), для количественных групп без нормального распределения показатели указаны в медианы (Me) и нижнего и верхнего квантилей [Q1;Q3].

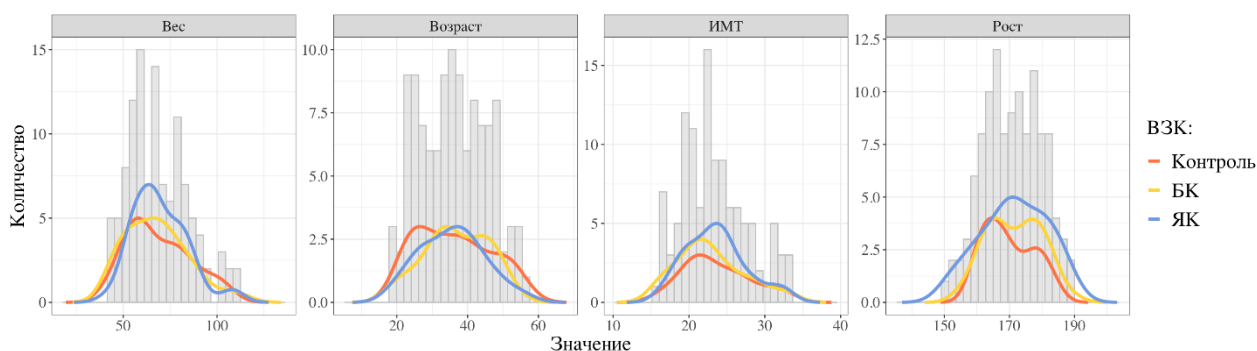


Рисунок 5 – Гистограммы распределения антропометрических показателей (авторский рисунок)

Из таблицы 4 видно, что по демографическим и антропометрическим данным группы сопоставимы ($p > 0,05$): средний ИМТ находился в пределах нормы во всех группах (~23–25 кг/м²). Распределение ИМТ в группах было близко к нормальному

(Шапиро $p > 0,1$), показатели варьировали от дефицита массы (ИМТ ~ 18) у отдельных тяжелых больных БК до избыточной массы (ИМТ ~ 30) у некоторых пациентов в ремиссии. Рост не различался между группами (~ 169 – 170 см в среднем).

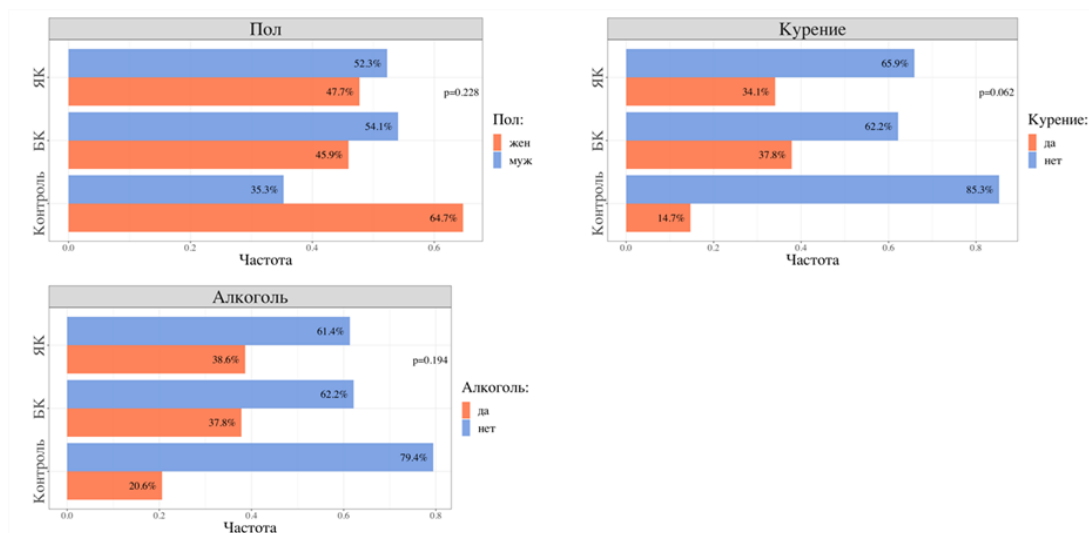


Рисунок 6 – Столбчатые диаграммы с распределением некоторых признаков (авторский рисунок)

Разницы по таким признакам, как пол, употребление алкоголя и курению также не выявлено, это говорит о том, что группы сопоставимы, хотя и разница показатели курения была близка к статистической значимости (рисунок 6).

Также была проанализирована получаемая терапия в группах ВЗК на момент исследования и их терапия в анамнезе. Информация по медикаментозной терапии представлена в таблицах 5 и 6.

Таблица 5 – Препараты, которые получали пациенты в анамнезе

Группа (n)	5-АСК	ГКС	Иммуно- супрессоры	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%)

Таблица 6 – Получаемая терапия на момент исследования

Группа (n)	5-АСК	ГКС	Иммуно- супрессоры	Биологическая терапия
Болезнь Крона (37)	22 (59,5%)	11 (29,7%)	34 (91,9%)	21 (56,8%)
Язвенный колит (44)	33 (75,0%)	13 (29,5%)	26 (59,1%)	15 (34,1%)
Всего ВЗК (81)	55 (67,9%)	24 (29,6%)	60 (74,1%)	36 (44,4%)

Из представленных данных видно, что профиль терапии в когорте соответствует современным стратегиям ведения ВЗК: для ЯК характерно доминирование 5-АСК, тогда как при БК чаще используются иммуносупрессивные и биологические подходы; сопоставимая доля системных ГКС в обеих группах отражает наличие активного воспаления у части пациентов на момент включения.

2.4. Методы обследования

Все пациенты после получения согласия на участие в исследовании проходили медицинское обследование, которое состояло из сбора анамнеза, оценки антропометрических данных (рост (см), вес (кг)), далее участникам проводились лабораторные и инструментальные обследования.

В качестве оценки лабораторных показателей пациентам проводился забор венозной крови для определения:

- Показателей клинического анализа крови: количество эритроцитов ($10^9/л$), гемоглобина (г/л), количество лейкоцитов ($10^9/л$), тромбоцитов ($10^9/л$)
- Биохимических показателей: аланинаминотрансфераза (АЛТ, (ед/л)), аспаратаминотрансферазы (АСТ, (ед/л)), глюкоза (ммоль/л), креатинин (мкмоль/л), сывороточное железо (мкмоль/л), мочевая кислота (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), общий белок (г/л);

– Показатели липидного профиля: общий холестерин (ммоль/л), триглицериды (ммоль/л), холестерин-липопротеинов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), холестерин-липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), холестерин-липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП, ммоль/л), индекс атерогенности;

– Показатели системного воспаления: скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч), С-реактивный белок (СРБ, мг/л), фибриноген (г/л);

Всем пациентам проводилась ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий на аппаратуре экспертного класса Samsung Medison Accuvix A30 (Samsung Medison Co., LTD, Сеул, Южная Корея) и оценка артериальной жесткости (сфигмометрии) на аппарате VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi Co., LTD, Токио, Япония).

2.4.1. Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий

Оценка кровотока в сосудах брахиоцефального русла и выявление в них патологических изменений (утолщение толщины комплекса интима-медиа, наличие атеросклеротического поражения, изменение скоростных показателей) проводилась с помощью аппарата Samsung Medison Accuvix A30 (Samsung Medison Co., LTD, Сеул, Южная Корея) с использованием цветного и спектрального доплера линейным датчиком частотой 7–12 МГц, позволяющий визуализировать стенки артерий и параметры кровотока в режиме реального времени.

Во время процедуры пациент располагается на спине с подушкой под шейей, датчик размещается последовательно на уровне общей сонной артерии, внутренней и наружной сонных артерий, позвоночных артерий, начиная с правой стороны.

Оценка сосуда начинается с изучения эхоструктуры их стенок, наличия утолщений или атеросклеротических бляшек, измеряется диаметр и параметры кровотока.

Измерение ТКИМ проводится на общих сонных артериях на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации. ТКИМ измеряется в мм, где значения до 0,9 мм

считаются нормальными, а утолщение может свидетельствовать о наличии субклинического атеросклероза.

Степень стеноза сонных артерий осуществляется с помощью двух основных методов:

Методика NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial). Этот метод основан на сравнении диаметра суженного участка артерии с нормальным дистальным участком той же артерии. Стеноз выражается в процентах по формуле:

$$\text{Степень стеноза (\%)} = \left(1 - \frac{\text{диаметр в зоне стеноза}}{\text{диаметр нормального дистального участка}} \right) \times 100\%$$

Методика ECST (European Carotid Surgery Trial). Этот метод оценивает степень стеноза путем сравнения диаметра суженного участка с предполагаемым нормальным диаметром артерии в зоне бифуркации [120].

Для оценки степени стеноза сонных артерий в УЗДГ используются значения пиковой систолической скорости (PSV) и конечной диастолической скорости (EDV), а также соотношение скоростей между внутренней сонной артерией и общей сонной артерией. Основные критерии по PSV и EDV:

- Нормальный просвет (стеноз < 50%): PSV < 125 см/с.
- Умеренный стеноз (50-69%): PSV 125-230 см/с; EDV < 100 см/с.
- Выраженный стеноз (70-99%): PSV > 230 см/с; EDV > 100 см/с.
- Оклюзия: Отсутствие кровотока через ВСА, отсутствие сигналов при доплеровском исследовании.

Помимо степени стеноза при ультразвуковом исследовании оценивается и характеристика самой атеросклеротической бляшки: эхогенность, гладкость контура бляшки, протяженность [122, 123, 124].

2.4.2. Проведение сфигмометрии

Во время сфигмометрии регистрировались следующие данные: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) с обеих сторон и лодыжечно-плечевой индекс давления (ABI) с обеих сторон.

Артериальная жесткость измерялась неинвазивным методом с использованием сфигмометрической системы скрининга сосудов VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi Co., LTD, Токио, Япония).

Перед исследованием пациент должен находиться в состоянии покоя, желательно в положении лёжа в течение нескольких минут перед началом измерения, чтобы стабилизировать гемодинамические параметры. Для измерения скорости распространения пульсовой волны пациенту накладывались манжеты на плечи и лодыжки. Одновременно регистрировались электрокардиограмма во II отведении с использованием электродов, установленных на обе руки, и фонокардиограмма с использованием высокочувствительного микрофона, расположенного во втором межреберье у грудины.

В начале проводится запись ЭКГ и фонокардиограммы, чтобы определить начальные и конечные моменты движения пульсовой волны от сердца (аортального клапана) до лодыжки. Пульсовая волна рассчитывалась по формуле:

$$T = Tb + Tba$$

где: T – пульсовая волна, Tb – время от второго тона сердца (закрытие аортального клапана) до надреза плечевой пульсовой волны, Tba – время от подъема плечевой пульсовой волны до подъема лодыжечной пульсовой волны [127].

Далее нагнеталось давление в манжетах до уровня 30-50 мм рт. ст., для оценки аппаратом показателей гемодинамики и минимизации их влияния на получаемый результат. Далее давление полностью сбрасывалось и вторым этапом нагнеталось поочередно справа и слева нагнеталось до 180 мм рт. ст., после измерения показателей давление сбрасывалось.

CAVI определялся по модифицированной формуле Bramwell-Hill, которая учитывала скорость распространения пульсовой волны (PWV), нейтрализуя влияние артериального давления во время измерения:

$$CAVI = a \times \left(\frac{2p}{\Delta P} \times \ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right) \times PWV^2 \right) + b$$

где P_s – систолическое артериальное давление, P_d – диастолическое артериальное давление, $\Delta P = P_s - P_d$ – разница между систолическим и диастолическим давлением, PWV – скорость распространения пульсовой волны от сердца до лодыжки, которая определяется как:

$$PWV = \frac{L}{T}$$

где L – расстояние от аортального клапана до лодыжки, рассчитываемое как $L = 0,77685 \times \text{рост} - 1,7536$ см, p – плотность крови (обычно принимается как 1,05 г/мл), a и b – константы для приведения значения CAVI в соответствие с методом Hasegawa.

ABI рассчитывается как отношение систолического артериального давления (САД) в артериях лодыжек к САД в плечевых артериях. Этот показатель используется для оценки периферического артериального кровообращения и выявления нарушений, таких как периферический атеросклероз.

$$ABI = \frac{\text{САД лодыжки}}{\text{САД плеча}}$$

где САД лодыжки - систолическое давление, измеренное на задней большеберцовой артерии или тыльной артерии стопы, САД плеча - систолическое давление, измеренное на правой или левой плечевой артерии [92].

Полученные результаты интерпретировались следующим образом:

Значения CAVI менее 8,0 считались нормальными, диапазон от 8,0 до 9,0 рассматривался как «пограничный», что может свидетельствовать о начальных изменениях в жесткости артерий, тогда как значения выше 9,0 расценивались как повышенная жесткость сосудов, ассоциированную с повышенным риском атеросклероза. Значения CAVI выше 8,81 указывают на повышенную жесткость

сосудов, что может свидетельствовать о наличии атеросклероза и необходимости дополнительного обследования артерий нижних конечностей.

Значения АВІ интерпретировали в соответствии с общепринятыми пороговыми значениями: показатели 1,00–1,40 расценивали как нормальные, 0,91–0,99 – как пограничные; значения $ABV \leq 0,90$ считали сниженными, соответствующими наличию периферического артериального заболевания, тогда как $ABV \geq 1,40$ расценивали как признак малосжимаемых, кальцифицированных артерий нижних конечностей. Указанные пороговые значения соответствуют современным рекомендациям по диагностике периферического артериального заболевания и научным обзорам, посвящённым прогностической значимости АВІ [127, 128, 129].

2.4.3. Расчет сердечно-сосудистого риска по шкалам Фрамингема

В настоящем исследовании для стратификации 10-летнего сердечно-сосудистого риска была выбрана именно Фрамингемская шкала, поскольку она валидирована в более широком возрастном диапазоне (примерно от 30 до 74 лет) и включает отдельные категории для пациентов моложе 40 лет [95, 96, 97, 98, 99]. Большинство современных европейских моделей (SCORE, SCORE2, ASCVD), рекомендованных для первичной профилактики, формально ориентированы на лиц в возрасте, как правило, 40 лет и старше, что значительно ограничивает их применимость в когортах с большим числом молодых пациентов [95, 96, 97, 98, 99]. С учётом того, что значительная часть включённых в наше исследование больных ВЗК относилась к молодому и среднему возрасту (<40 лет), использование Фрамингемской модели представлялось методологически более обоснованным и позволяло избежать искусственного «занижения» абсолютного риска в этой возрастной группе. Кроме того, выбор Фрамингемской шкалы обеспечивает сопоставимость полученных нами данных с результатами других эпидемиологических и клинических исследований, в которых данная модель

традиционно используется для оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями [96, 99, 100].

В то же время важно подчеркнуть, что Фрамингемская шкала была разработана на основе данных американской популяции и не проходила специальной калибровки и валидации для условий Российской Федерации [96, 99, 100]. Известно, что перенос прогностических моделей, созданных для одной страны или популяции, на другие регионы может сопровождаться систематической пере- или недооценкой абсолютной величины риска, что показано и для других шкал (SCORE, SCORE2 и др.) [95, 96, 97, 98]. В настоящей работе этот методологический аспект учитывался следующим образом: рассчитанные по шкале Фрамингема значения 10-летнего риска трактовались преимущественно как относительная характеристика для сравнения между группами (БК, ЯК, контроль) и для анализа ассоциаций с маркерами субклинического атеросклероза, а не как инструмент для индивидуального клинического принятия решений у конкретного пациента. Такой подход соответствует современным рекомендациям по использованию моделей риска в исследовательских целях в когортах, для которых отсутствует локально валидированный калькулятор [95, 96, 100].

Алгоритм расчёта 10-летнего сердечно-сосудистого риска по шкале Фрамингема основывается на определении и оценке нескольких ключевых факторов риска, для каждого из которых предусмотрены свои баллы, отражающие степень влияния этих факторов на вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Расчёт производится путём суммирования баллов по каждому фактору, что позволяет определить процент риска для пациента. Шкала учитывает возраст, пол, уровень общего холестерина, уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, артериальное давление, курение и наличие сахарного диабета.

Для определения возраста пациента в шкале Фрамингема используется возрастная градация с различными баллами для мужчин и женщин. Для мужчин: ≤34 лет: -1 балл; 35–39 лет: 0 баллов; 40–44 года: +1 балл; 45–49 лет: +2 балла; 50–54 года: +3 балла; 55–59 лет: +4 балла; 60–64 года: +5 баллов; 65–69 лет: +6 баллов;

70–74 года: +7 баллов; ≥ 75 лет: +8 баллов. Для женщин: ≤ 34 лет: -9 баллов; 35–39 лет: -4 балла; 40–44 года: 0 баллов; 45–49 лет: +3 балла; 50–54 года: +6 баллов; 55–59 лет: +8 баллов; 60–64 года: +10 баллов; 65–69 лет: +12 баллов; 70–74 года: +14 баллов; ≥ 75 лет: +16 баллов.

Общий холестерин оценивается следующими баллами. Для мужчин: < 160 мг/дл: 0 баллов; 160–199 мг/дл: +4 балла; 200–239 мг/дл: +7 баллов; 240–279 мг/дл: +9 баллов; ≥ 280 мг/дл: +11 баллов. Для женщин: < 160 мг/дл: 0 баллов; 160–199 мг/дл: +4 балла; 200–239 мг/дл: +8 баллов; 240–279 мг/дл: +11 баллов; ≥ 280 мг/дл: +13 баллов. Для перевода значения холестерина из миллиграммов на децилитр (мг/дл) в миллимоли на литр (ммоль/л) необходимо разделить значение в мг/дл на 38,7.

Оценка ХС-ЛПВП проводилась согласно следующей градации: ≥ 60 мг/дл: -1 балл; 50–59 мг/дл: 0 баллов; 40–49 мг/дл: +1 балл; < 40 мг/дл: +2 балла.

Баллы за систолическое артериальное давление (САД) назначаются в зависимости от его величины и наличия антигипертензивной терапии. У пациентов без приёма антигипертензивных препаратов: < 120 мм рт. ст.: 0 баллов; 120–129 мм рт. ст.: +1 балл; 130–139 мм рт. ст.: +2 балла; 140–159 мм рт. ст.: +3 балла; ≥ 160 мм рт. ст.: +4 балла. При приеме антигипертензивной терапии: < 120 мм рт. ст.: 0 баллов; 120–129 мм рт. ст.: +3 балла; 130–139 мм рт. ст.: +4 балла; 140–159 мм рт. ст.: +5 баллов; ≥ 160 мм рт. ст.: +6 баллов.

Активное курение также является фактором риска, и при наличии этой привычки добавляется +4 балла для мужчин и +3 балла для женщин. Наличие сахарного диабета даёт дополнительное увеличение баллов: для женщин – 2 балла, для мужчин – 3 балла.

После того как для каждого из факторов риска будет вычислена сумма баллов, можно использовать таблицы Фрамингема для определения 10-летнего риска сердечно-сосудистых событий. Полученное число баллов сравнивается с категоризированными процентами риска, которые показывают вероятность возникновения сердечно-сосудистого события в ближайшие 10 лет: Низкий риск ($< 10\%$): пациенты с минимальным риском; Умеренный риск (10–20%): пациенты,

которые требуют более внимательного наблюдения и, возможно, корректировки образа жизни; Высокий риск (>20%): пациенты, которым показаны более интенсивные меры профилактики, включая медикаментозное лечение (например, статины, антигипертензивные препараты) [100, 130].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Сравнение лабораторных показателей

Сводные данные лабораторных показателей в трёх сравниваемых группах (пациенты с БК, ЯК и лица контрольной группы) представлены в таблице 7. Перед проведением межгруппового анализа было оценено распределение количественных переменных с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для большинства показателей (в частности, С-реактивного белка, фибриногена, триглицеридов) выявлено скошенное распределение ($p < 0,05$), в связи с чем они описывались медианой и межквартильным интервалом (Ме [Q1;Q3]) и анализировались непараметрическими методами. Параметры с близким к нормальному распределением приводились как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Выполненный анализ показал, что у пациентов с ВЗК ожидаемо отмечается выраженное усиление системного воспалительного ответа по сравнению с контрольной группой. Медианные значения С-реактивного белка составили 3,7 мг/л в группе ЯК, 1,85 мг/л в группе БК и 0,8 мг/л в контрольной группе; межгрупповые различия достигли статистической значимости ($p = 0,005$). Аналогичная картина наблюдалась для уровня фибриногена: 3,16 г/л у пациентов с ЯК, 2,71 г/л у больных БК и 2,44 г/л в контрольной группе ($p = 0,011$). Таким образом, у пациентов с ВЗК регистрируются статистически значимо более высокие значения ключевых маркеров системного воспаления по сравнению со здоровыми лицами.

Помимо этого, у больных ВЗК выявлены более низкие показатели сывороточного железа относительно контрольной группы. Средний уровень железа составил $15,99 \pm 9,10$ мкмоль/л в группе болезни Крона, $13,99 \pm 7,33$ мкмоль/л в группе язвенного колита и $21,57 \pm 8,34$ мкмоль/л в контрольной группе; суммарные межгрупповые различия были статистически значимы ($p = 0,011$). Данный факт отражает формирование характерных для хронического воспаления нарушений обмена железа. Показатели скорости оседания эритроцитов демонстрировали

тенденцию к более высоким значениям у пациентов с ВЗК (10 мм/ч в группе язвенного колита, 8,5 мм/ч при болезни Крона и 7 мм/ч в контрольной группе), однако различия не достигли порогового уровня статистической значимости ($p=0,073$).

Прочие показатели, включая параметры липидограммы, не выявили статистически значимых различий между группами. Липидный профиль анализировался исходно как возможный компонент более высокого сердечно-сосудистого риска, описанного у пациентов с ВЗК в зарубежных работах, однако в нашей относительно молодой когорте с низкой распространённостью классических факторов риска значимых различий по основным липидным параметрам получено не было. В таблице 8 представлено сравнение групп по показателям, по которым была зарегистрирована статистически значимая разница. Выявленные различия обнаруживаются преимущественно при сравнении пациентов с ВЗК и контрольной группы, тогда как между подгруппами ВЗК существенных отличий не зафиксировано [131, 132] (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение лабораторных показателей между группами [132]

	Пациенты с БК	Пациенты с ЯК	Пациенты контрольной группы	Значимость различий, p
Всего	37	44	34	
Количество эритроцитов, *10 ⁹ /л, Me [Q1;Q3]	4,66 [3,89;5,14]	4,45 [4,17;4,92]	4,78 [4,27;5,2]	0,411
Гемоглобин, г/л, M ± SD	133,68±19,54	126,45±20,94	137,88±15,18	0,130
Количество лейкоцитов, *10 ⁹ /л, M ± SD	6,64±2,11	6,39±1,87	5,67±1,4	0,220
Количество тромбоцитов, *10 ⁹ /л, M ± SD	305,41±80,06	315,19±101,23	264,21±62,52	0,105

Продолжение таблицы 7

СОЭ, мм\ч, Ме [Q1;Q3]	8,5 [5,75;23]	10 [7;21]	7 [4,25;9]	0,073
Общий белок, г/л, Ме [Q1;Q3]	72 [67,5;75,25]	71 [67;74]	71 [68;74,75]	0,886
Глюкоза, ммоль/л, M ± SD	4,93±0,43	5,07±0,5	4,88±0,48	0,421
Железо, мкмоль/л, M ± SD	15,99±9,1	13,99±7,33	21,57±8,34	0,011
Мочевая кислота, мкколь/л, M ± SD	308,16±90,96	287,22±74,82	312,14±84,28	0,692
Креатинин, мкмоль/л, M ± SD	86,58±17,39	78,19±13,18	80,35±13,38	0,131
Мочевина, ммоль/л, M ± SD	4,5±1,49	4,19±1,18	4,57±1,3	0,725
СРБ, мг/л, Ме [Q1;Q3]	1,85 [0,9;6,15]	3,7 [1,1;9,6]	0,8 [0,43;1,67]	0,005
Фибриноген, г/л, Ме [Q1;Q3]	2,71 [2,36;3,82]	3,16 [2,73;4,36]	2,44 [2,21;3]	0,011
АСТ, Ед/л, M ± SD	20,47±7,59	22,18±8,06	21,66±6,15	0,692
АЛТ, Ед/л, M ± SD	19,6±9,69	21,92±11,6	21,29±9,77	0,747
Общий холестерин, ммоль/л, Ме [Q1;Q3]	4,73 [3,89;5,54]	4,35 [3,59;5,51]	5,16 [4,52;5,5]	0,506
Триглицериды, ммоль/л, M ± SD	1,18±0,53	1,19±0,55	1,07±0,48	0,747
ХС ЛПВП, ммоль/л, M ± SD	1,34±0,4	1,23±0,34	1,43±0,42	0,22
ХС ЛПНП, ммоль/л, Ме [Q1;Q3]	2,96 [2,35;3,4]	2,85 [2,06;3,45]	3,16 [2,69;3,47]	0,692

Продолжение таблицы 7

Индекс атерогенности	2,92±1	2,91±0,96	2,88±0,93	0,984
----------------------	--------	-----------	-----------	-------

Для количественных групп с нормальным распределением показатели указаны в виде средних (M) и стандартного отклонения (SD), для количественных групп без нормального распределения показатели указаны в медианы (Me) и нижнего и верхнего квантилей [Q1;Q3].

Таблица 8 – Сравнение лабораторных показателей между группами, показавших статистически значимую разницу [132]

	Пациенты с БК	Пациенты с ЯК	Пациенты контрольной группы	Значимость, p		
				БК/Конт	ЯК/Конт	БК/ЯК
Всего	37	44	34			
Железо, мкмоль/л, M ± SD	15,99±9,1	13,99±7,33	21,57±8,34	0,001	0,006	0,286
СРБ, мг/л, Me [Q1;Q3]	1,85 [0,9;6,15]	3,7 [1,1;9,6]	0,8 [0,43;1,67]	0,001	0,002	0,173
Фибриноген, г/л, Me [Q1;Q3]	2,71 [2,36;3,82]	3,16 [2,73;4,36]	2,44 [2,21;3]	0,001	0,034	0,092

Для визуальной наглядности результаты некоторых сравнений представлены в виде диаграмм размаха (рисунок 7).

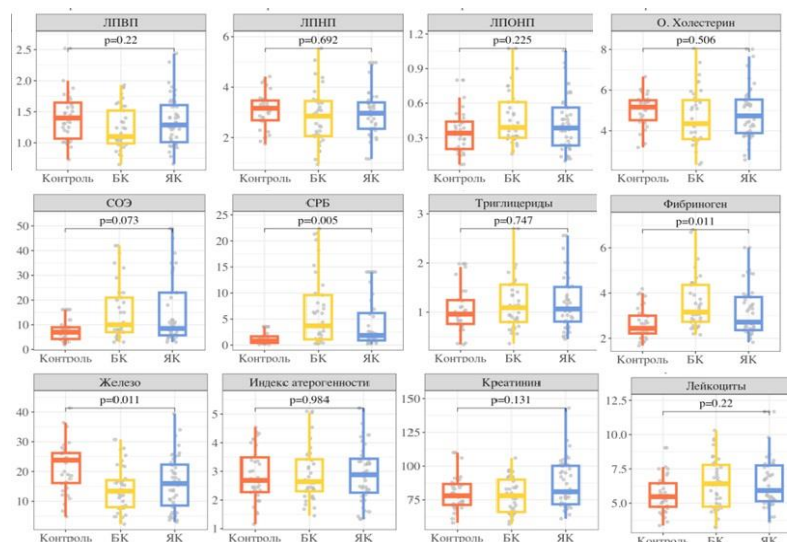


Рисунок 7 – Диаграммы размаха для некоторых лабораторных показателей (авторский рисунок)

3.2. Сравнение показателей ультразвукового доплеровского сканирования брахицефальных артерий

В таблице 9 представлено сравнение полученных результатов ультразвуковой доплерографии брахицефальных артерий у пациентов трех групп. Оценивались такие показатели, как ТКИМ, диаметр и скорость кровотока в общих сонных и подключичных артериях, а также частота атеросклеротического стеноза.

Таблица 9 – Сравнение показателей ультразвуковой доплерографии [131]

	Пациенты с БК	Пациенты с ЯК	Пациенты контрольной группы	Значимость, р дисперсионный анализ
Всего	37	44	34	
ТКИМ ПКА справа, см Me, [Q1;Q3]	0,07 [0,06;0,08]	0,07 [0,06;0,08]	0,06 [0,05;0,07]	0,176
ТКИМ ПКА слева, см Me, [Q1;Q3]	0,06 [0,05;0,07]	0,07 [0,06;0,08]	0,06 [0,05;0,07]	0,081
ТКИМ ОСА справа, см Me, [Q1;Q3]	0,07 [0,06;0,09]	0,08 [0,07;0,08]	0,06 [0,05;0,07]	0,022

Продолжение таблицы 9

ТКИМ слева, см Me, [Q1;Q3]	ОСА	0,07 [0,06;0,08]	0,07 [0,07;0,08]	0,06 [0,05;0,07]	0,013
Диаметр справа, см M ± SD	ОСА	0,68±0,07	0,66±0,07	0,67±0,08	0,692
Диаметр слева, см Me, [Q1;Q3]	ОСА	0,69 [0,63;0,73]	0,64 [0,6;0,7]	0,66 [0,62;0,7]	0,091
Диаметр справа, см Me, [Q1;Q3]	ПКА	0,66 [0,56;0,79]	0,66 [0,62;0,71]	0,68 [0,59;0,76]	0,925
Диаметр слева, см M ± SD	ПКА	0,64±0,11	0,65±0,1	0,63±0,11	0,886
Скорость справа, см/сек M ± SD	ОСА	95,94±20,26	101,32±18,2 7	86,47±23,94	0,037
Скорость слева, см/сек Me, [Q1;Q3]	ОСА	96 [83,5;100,5]	100 [88;116,3]	84,5 [68,3;100,8]	0,062
Скорость справа, см/сек M ± SD	ПКА	99,91±18,07	99,15±16,45	95,79±16,32	0,761
Скорость слева, см/сек M ± SD	ПКА	100,31±14,7 5	99,75±17,13	92,72±16,21	0,214
Наличие атеросклеротичес кого стеноза просвета		38,11%	36,82%	0,0%	0,312 (F-тест)

Анализ показал, что у пациентов с ЯК ТКИМ общей сонной артерии справа и слева была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (справа: 0,08 против 0,06 см, $p = 0,022$; слева: 0,07 против 0,06 см, $p = 0,013$). В группе пациентов с БК отмечались схожие тенденции утолщения ТКИМ по сравнению с контролем, однако статистически значимых различий по отдельным сосудам не получено. Визуально это проиллюстрировано на рисунке 8: диаграммы размаха показывают смещение распределения значений ТКИМ у пациентов с ВЗК

в сторону больших величин по сравнению с лицами без воспалительных заболеваний кишечника. Диаметр общих сонных и подключичных артерий между группами существенным образом не различался ($p > 0,05$), что указывает на преимущественно ранний, «пристеночный» характер сосудистых изменений без выраженного ремоделирования просвета.

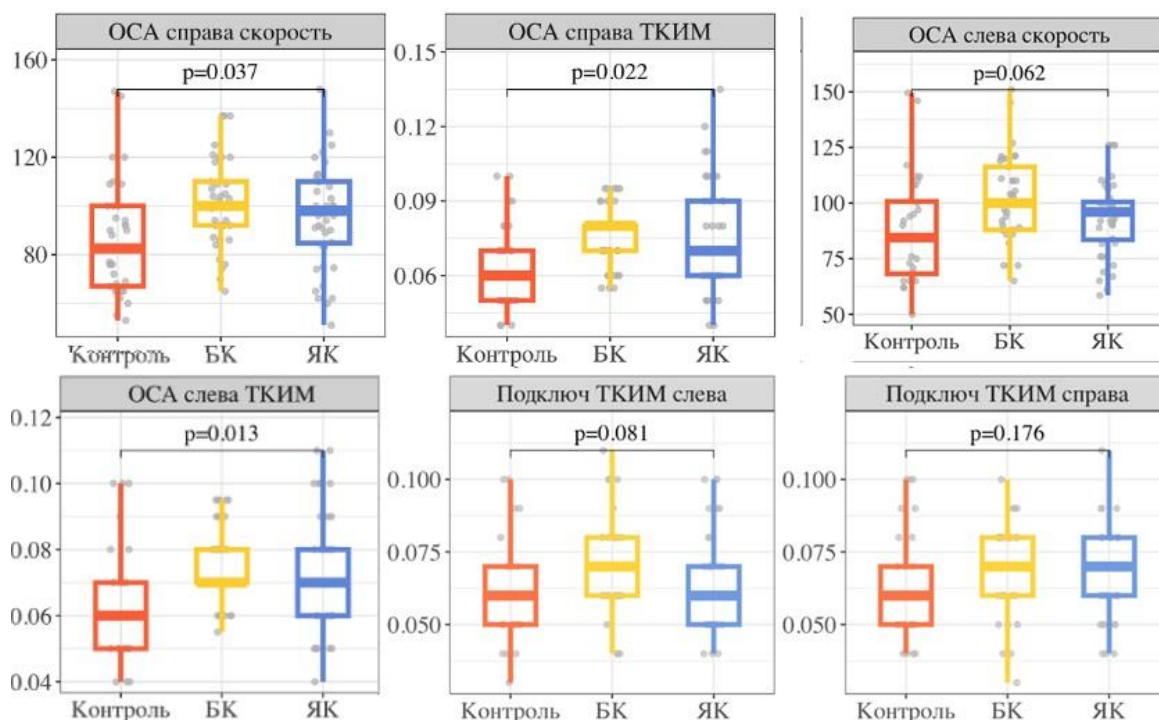


Рисунок 8 – Диаграммы размаха с указанием р-значений для результатов показателей УЗДГ (авторский рисунок)

Что касается гемодинамических параметров, у пациентов с язвенным колитом была выявлена более высокая максимальная скорость кровотока в правой общей сонной артерии по сравнению с контрольной группой (101,32 см/с против 86,47 см/с, $p < 0,05$). Для левой общей сонной артерии наблюдалась сходная тенденция к увеличению скорости кровотока у больных ВЗК, однако различия не достигли статистической значимости. В остальных исследованных сосудах (подключичные артерии, позвоночные артерии) значимых межгрупповых отличий скоростных показателей не зафиксировано.

При оценке атеросклеротического поражения было установлено, что атеросклеротические бляшки определялись только у пациентов с ВЗК: у 3 из 37

больных БК (8,11 %) и у 3 из 44 пациентов с ЯК (6,82 %), тогда как в контрольной группе бляшки и стенозы не выявлялись (0 из 34 пациентов). Степень сужения просвета в зоне бляшек по данным ультразвуковой оценки соответствовала умеренному стенозу и варьировала в пределах от 25 до 40 %, то есть не достигала порога гемодинамически значимого стеноза (≥ 50 %). Таким образом, речь идёт о наличии локальных атеросклеротических бляшек, отражающих субклиническое, морфологически верифицируемое поражение артериальной стенки у части пациентов с ВЗК, а не о клинически выраженном или критическом стенозе магистральных артерий. Несмотря на то, что частота выявления таких бляшек была несколько выше в группах ВЗК по сравнению с контролем, различия между тремя группами по этому показателю статистически значимыми не были ($p = 0,312$), что, вероятнее всего, связано с невысокой общей частотой события и ограниченным размером выборки (таблица 10) [120, 131, 132].

Таблица 10 – Сравнение показателей ультразвуковой доплерографии, показавших статистически значимую разницу [131]

	Пациенты с БК	Пациенты с ЯК	Пациенты контрольной группы	Значимость, p		
				БК/Конт	ЯК/Конт	БК/ЯК
Всего	37	44	34			
ТКИМ ОСА справа, см Me [Q1;Q3]	0,07 [0,06;0,09]	0,08 [0,07;0,08]	0,06 [0,05;0,07]	0,001	0,019	0,594
ТКИМ ОСА слева, см Me [Q1;Q3]	0,07 [0,06;0,08]	0,07 [0,07;0,08]	0,06 [0,05;0,07]	0,001	0,012	0,386
Скорость ОСА справа, см/сек M \pm SD	95,94 \pm 20,3	101,32 \pm 18,3	86,47 \pm 23,9	0,004	0,041	0,221

Обобщённо данные, представленные в таблицах 9 и 10, свидетельствуют о том, что у пациентов с ВЗК уже на этапе относительно молодого возраста формируются признаки структурного ремоделирования сосудистой стенки

брахиоцефальных артерий – в виде умеренного утолщения ТКИМ и появления единичных локальных бляшек при отсутствии выраженного сужения просвета и гемодинамически значимых стенозов. Полученные изменения могут рассматриваться как ранние доклинические сосудистые нарушения, потенциально предшествующие формированию развёрнутого субклинического атеросклероза. При этом выраженных различий между подгруппами пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом по основным ультразвуковым параметрам не выявлено.

3.3. Сравнение показателей сфигмометрии

Результаты оценки артериальной жёсткости и периферической проходимости артерий, полученные методом сфигмометрии, суммированы в таблице 11.

Согласно данным таблицы, средние значения САVI справа составили $6,8 \pm 0,98$ в группе болезни Крона, $6,6 \pm 0,79$ в группе язвенного колита и $6,82 \pm 0,76$ в контрольной группе ($p=0,692$). Аналогичные показатели САVI слева также не демонстрировали статистически значимых различий: $6,77 \pm 0,94$; $6,59 \pm 0,77$ и $6,88 \pm 0,83$ соответственно ($p=0,676$). Таким образом, по данным обеих сторон не выявлено признаков повышения системной артериальной жёсткости у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми лицами.

Значения АВI также оказались сопоставимыми во всех трёх группах. Медиана АВI справа находилась в диапазоне 1,07 [1,03;1,17] у пациентов с болезнью Крона, 1,10 [1,02;1,18] у пациентов с язвенным колитом и 1,08 [1,04;1,16] в контрольной группе ($p=0,886$). Средние значения АВI слева составили $1,10 \pm 0,09$; $1,07 \pm 0,09$ и $1,09 \pm 0,09$ ($p=0,659$). Все полученные показатели укладывались в интервал, соответствующий нормальной проходимости периферических артерий и отсутствию гемодинамически значимого облитерирующего поражения (ориентировочно 0,9–1,3).

В совокупности эти результаты указывают на то, что в обследованной когорте пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника системная артериальная жёсткость и периферическая макрососудистая проходимость не отличаются от

таковых у лиц без ВЗК и в целом соответствуют возрастной норме. Отсутствие межгрупповых различий по CAVI и ABI следует рассматривать в контексте клинико-демографических характеристик выборки: пациенты в большинстве своём относились к молодому и среднему возрасту, имели низкую распространённость классических факторов сердечно-сосудистого риска и преимущественно находились в фазе ремиссии заболевания. В таких условиях ожидаемо, что наиболее ранние проявления сосудистого поражения реализуются преимущественно на уровне локального ремоделирования стенки (утолщение ТКИМ, единичные бляшки по данным УЗДГ брахиоцефальных артерий), тогда как глобальные индексы жёсткости артериального русла (CAVI) и интегральные показатели периферического кровотока (ABI) ещё не выходят за пределы нормативных значений. В дополнение к этому, мощность исследования для выявления небольших, клинически умеренных различий по CAVI и ABI при относительно малом числе наблюдений может быть ограниченной, что также могло способствовать отсутствию статистической значимости [120, 131].

Наглядно распределение показателей CAVI и ABI в анализируемых группах представлено на диаграммах размаха (рисунок 9).

Таблица 11 – Сравнение показателей сфигмометрии [120]

	Пациенты с БК	Пациенты с ЯК	Пациенты контрольной группы	Значимость, p (дисперсионный анализ)
Всего	37	44	34	
R-CAVI, M ± SD	6,8±0,98	6,6±0,79	6,82±0,76	0,692
L-CAVI, M ± SD	6,7 ±0,94	6,59±0,77	6,88±0,83	0,676
R-ABI, Me [Q1;Q3]	1,07 [1,03;1,17]	1,1 [1,02;1,18]	1,08 [1,04;1,16]	0,886
L-ABI, M ± SD	1,1±0,09	1,07±0,09	1,09±0,09	0,659

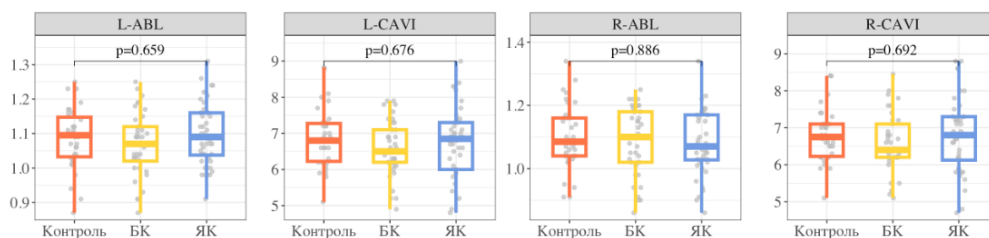


Рисунок 9 – Диаграммы размаха с показателями сфигмометрии (авторский рисунок)

3.4. Оценка сердечно-сосудистого риска

В таблице 12 представлены результаты оценки сердечно-сосудистого риска по шкале Фрамингема.

Таблица 12 – Сравнение показателей 10-летнего сердечно-сосудистого риска по шкале Фрамингема

	Пациенты с БК	Пациенты с ЯК	Пациенты контрольной группы	Значимость различий, p
Всего	37	44	34	
Средний риск в баллах	1,54 [0,99;2,7]	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

Медианные значения 10-летнего риска по шкале Фрамингема во всех трёх группах соответствовали низкому уровню риска. В группе пациентов с болезнью Крона медианный риск составил 1,54 % [0,99;2,68], в группе язвенного колита – 1,59 % [1,25;2,70], в контрольной группе – 1,32 % [1,04;2,17]; межгрупповые различия статистически значимыми не были ($p = 0,625$). Анализ доли пациентов с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском (суммарный прогнозируемый риск >10 %) также не выявил значимых отличий: единичные случаи зарегистрированы во всех трёх группах (1 пациент с болезнью Крона, 2 пациента с язвенным колитом и 1 пациент в контрольной группе; $p = 0,135$, критериальное сравнение долей) [132].

3.5. Корреляционный анализ

Для изучения взаимосвязей между клинико-лабораторными характеристиками пациентов, показателями системного воспаления и параметрами сосудистого ремоделирования был выполнен корреляционный анализ в группах больных ВЗК. В анализ включались, с одной стороны, показатели, отражающие длительность и особенности течения заболевания (длительность ВЗК, индекс массы тела, параметры липидного обмена, маркеры воспаления), а с другой – ультразвуковые и сфигмометрические показатели состояния сосудистой стенки (ТКИМ сонных и подключичных артерий, наличие и характеристики атеросклеротических бляшек, САVI, АВI и др.). Таким образом, корреляционный анализ рассматривался как инструмент выявления ассоциаций между хроническим воспалением и ранними признаками сосудистого ремоделирования, а не как метод установления причинно-следственных отношений.

Поскольку распределение большинства количественных показателей отличалось от нормального, для оценки связей использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (R_s). В связи с множественностью парных сравнений применялась поправка Бенджамини–Хохберга (BH) к p -значениям; статистически значимыми считались ассоциации при скорректированном $p < 0,05$. Выявленные корреляции в большинстве случаев имели слабую или умеренную силу, что отражает мультифакторный характер формирования сосудистых изменений у пациентов с ВЗК.

У больных БК выявлен ряд статистически значимых ассоциаций между длительностью заболевания (в месяцах) и показателями, относящимися как к антропометрическим характеристикам, так и к липидному обмену и параметрам сосудистой стенки (таблица 13).

Таблица 13 – Статистически значимые корреляции с длительностью заболевания в группе пациентов БК

Пара показателей (БК)	R_s	p -значение
Длительность заболевания (мес) – Масса тела (кг)	0,423	0,009

Продолжение таблицы 13

Длительность заболевания (мес) – ИМТ	0,412	0,011
Длительность заболевания (мес) – ЛПОНП (ммоль/л)	0,423	0,009
Длительность заболевания (мес) – Триглицериды (ммоль/л)	0,429	0,008
Длительность заболевания (мес) – ТКИМ подключичной арт. слева	0,419	0,010
Длительность заболевания (мес) – ТКИМ общей сонной арт. слева	0,345	0,037
Длительность заболевания (мес) – Диаметр ОСА слева (мм)	0,332	0,045
Длительность заболевания (мес) – АВІ справа	-0,373	0,023

В частности, более длительный анамнез болезни Крона ассоциировался с бóльшими значениями массы тела и индекса массы тела: отмечены прямые корреляции длительности заболевания с массой тела ($R_s = 0,423$; $p = 0,009$) и ИМТ ($R_s = 0,412$; $p = 0,011$). Следует подчеркнуть, что речь идёт о корреляционных зависимостях умеренной силы, которые не позволяют делать выводы о причинно-следственных отношениях, а могут отражать совокупное влияние возраста пациентов, длительности терапии (в том числе глюкокортикоидов и иммуносупрессоров), особенностей питания и физической активности.

Дополнительно длительность БК статистически значимо ассоциировалась с более атерогенным липидным профилем: была выявлена положительная корреляция с уровнем липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП; $R_s = 0,423$; $p = 0,009$) и концентрацией триглицеридов ($R_s = 0,429$; $p = 0,008$). Эти связи можно рассматривать как косвенное указание на то, что по мере увеличения длительности заболевания возрастает вероятность формирования дислипидемии, однако полученные данные носят описательный характер и требуют осторожной интерпретации с учётом небольшого объёма выборки и множественности проводимых сравнений.

Значимые ассоциации с длительностью заболевания отмечены и для ультразвуковых показателей, характеризующих ремоделирование сосудистой стенки. В группе БК большая длительность заболевания была связана с

утолщением комплекса интима–медиа и некоторым расширением просвета магистральных артерий: длительность болезни коррелировала с ТКИМ левой подключичной артерии ($R_s = 0,419$; $p = 0,010$), ТКИМ общей сонной артерии слева ($R_s = 0,345$; $p = 0,037$) и диаметром левой общей сонной артерии ($R_s = 0,332$; $p = 0,045$). Такие изменения могут отражать формирование структурного ремоделирования сосудистой стенки при длительно текущем воспалительном процессе. Одновременно выявлена отрицательная корреляция между длительностью БК и лодыжечно-плечевым индексом (АВІ) для правой нижней конечности ($R_s = -0,373$; $p = 0,023$), что свидетельствует о тенденции к некоторому снижению показателя периферического артериального кровотока или эластичности артерий по мере увеличения длительности заболевания. Учитывая наблюдательный характер исследования и умеренную силу корреляций, данные результаты следует расценивать как гипотезо-формирующие и требующие подтверждения в более крупных проспективных работах.

В группе язвенного колита спектр статистически значимых корреляций с длительностью заболевания оказался более ограниченным (таблица 14). Выявлены две ассоциации: прямая связь между длительностью ЯК и значениями АВІ слева ($R_s = 0,309$; $p = 0,041$) и обратная связь между длительностью заболевания и уровнем лейкоцитов периферической крови ($R_s = -0,399$; $p = 0,007$).

Положительная корреляция между длительностью ЯК и АВІ слева свидетельствует о тенденции к несколько более высоким значениям индекса у пациентов с большим стажем заболевания, при том, что в абсолютных величинах АВІ у большинства пациентов сохранялся в пределах нормального диапазона. Эта связь может отражать совокупное влияние возраста, длительности наблюдения, проводимой терапии и особенностей гемодинамики, однако исходя из полученных данных её следует расценивать как описательную и гипотезо-формирующую, без однозначной трактовки в сторону улучшения или ухудшения периферического кровотока.

Отрицательная корреляция между длительностью ЯК и числом лейкоцитов периферической крови указывает на то, что у пациентов с более длительным

анамнезом заболевания регистрируются статистически значимо более низкие показатели лейкоцитоза. Потенциальными объяснениями могут быть кумулятивное влияние продолжительной противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии, более стабильное течение заболевания с длительными периодами ремиссии у пациентов с большим стажем, а также эффект селекции (в исследование чаще включаются пациенты, находящиеся под регулярным наблюдением и на поддерживающем лечении). Учитывая ограниченный объём выборки и наблюдательный характер исследования, эти результаты не позволяют делать выводы о снижении «истинной» воспалительной нагрузки, а рассматриваются как косвенное указание на возможную модификацию системного воспалительного ответа при хроническом течении ЯК.

Другие анализируемые показатели (С-реактивный белок, фибриноген, параметры липидного профиля, антропометрические характеристики и сфигмометрические индексы, за исключением АВІ слева) статистически значимых корреляций с длительностью язвенного колита в данной выборке не продемонстрировали.

Таблица 14 представляет статистически значимые корреляции с длительностью заболевания в группе пациентов с язвенным колитом. Для наглядности структура выявленных взаимосвязей также показана на диаграммах рассеяния (рисунок 10, 11, 12).

Таблица 14 – Статистически значимые корреляции с длительностью заболевания в группе пациентов с язвенным колитом

Пара показателей (ЯК)	Rs	p-значение
Длительность заболевания (мес) – АВІ слева	0,309	0,041
Длительность заболевания (мес) – Лейкоциты крови ($\times 10^9/\text{л}$)	-0,399	0,007

Для наглядности результаты корреляционного анализа представлены в виде диаграмм рассеяния (рисунок 10, 11, 12).

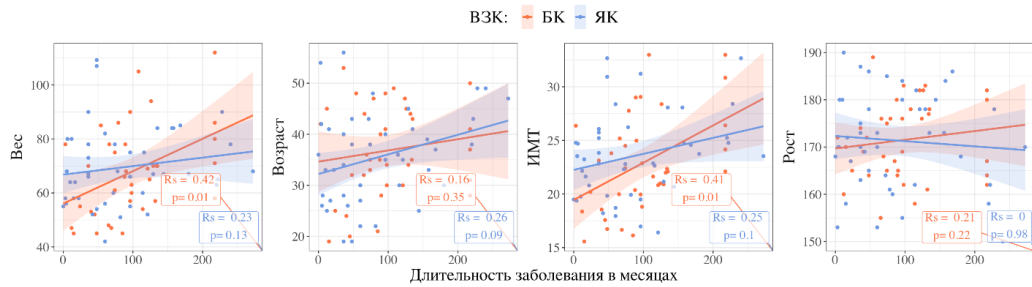


Рисунок 10 – Диаграммы рассеяния с визуализацией линейного тренда и указание коэффициентов корреляции Спирмена и соответствующего p-value в группах ЯК и БК с показателями антропометрии (авторский рисунок)

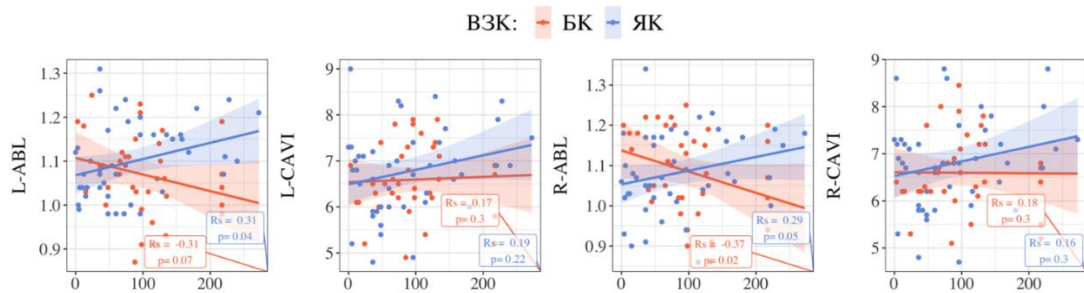


Рисунок 11 – Диаграммы рассеяния с визуализацией линейного тренда и указание коэффициентов корреляции Спирмена и соответствующего p-value в группах ЯК и БК с показателями сфигмометрии (авторский рисунок)

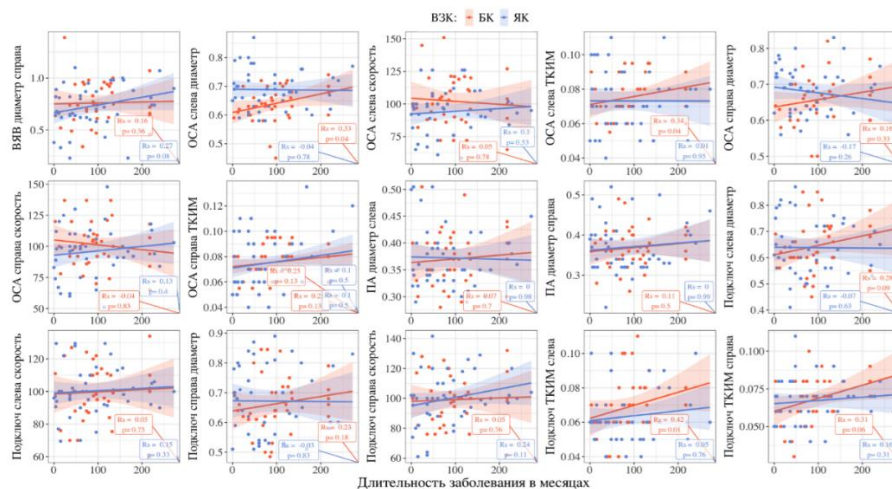


Рисунок 12 – Диаграммы рассеяния с визуализацией линейного тренда и указание коэффициентов корреляции Спирмена и соответствующего p-value в группах ЯК и БК с показателями УЗДГ (авторский рисунок)

В объединённой группе пациентов с ВЗК (БК + ЯК) была выявлена положительная ассоциация между длительностью заболевания и толщиной комплекса интима–медиа подключичных артерий слева ($R_s = 0,250$; $p = 0,025$) и

справа ($R_s = 0,236$; $p = 0,034$). Это указывает на связь более продолжительного течения ВЗК с большей выраженностью структурного ремоделирования стенки подключичных артерий в виде умеренного утолщения комплекса интима–медиа. Подобные изменения можно рассматривать как возможные ранние доклинические сосудистые нарушения, которые потенциально могут предшествовать формированию развёрнутого субклинического атеросклероза, однако в рамках настоящего наблюдательного исследования их следует трактовать именно как ассоциации, а не как доказательство сформировавшегося атеросклеротического поражения.

Также проводился попарный анализ корреляций между другими признаками. Для наглядной иллюстрации структуры взаимосвязей между всеми рассмотренными переменными построены корреляционные матрицы в виде тепловых карт для подгрупп пациентов с болезнью Крона, с язвенным колитом, а также для общей объединённой выборки. На таких диаграммах каждая ячейка отражает корреляцию между двумя показателями: оттенок цвета указывает направление и силу корреляции (от насыщенно-синего при сильной отрицательной до насыщенно-красного при сильной положительной, белый – отсутствие связи).

Следует подчеркнуть, что тепловые карты являются лишь вспомогательным визуальным инструментом: они позволяют выявлять общие тенденции корреляций, но не передают точных численных значений и статистической значимости. Тем не менее, эти графические материалы полезны для быстрого обзора паттернов взаимосвязей в разных группах.

3.5.1. Корреляционная матрица для объединенной группы: язвенный колит и болезнь Крона

Можно заметить кластеры связей: например, группа связанных между собой метаболических показателей (ИМТ, САД, липиды, СРБ) выделяется преобладанием положительных корреляций (красные тона), тогда как корреляция между ЛПВП и триглицеридами резко отрицательная (синий квадрат). Тесная связь общего

холестерина и ЛПНП проявляется как ярко-красный квадрат. Также бросается в глаза блок сильных корреляций между показателями воспаления (СРБ, СОЭ) и некоторыми другими параметрами. Длительность заболевания (Длит. бол.) заметно связана цветом с возрастом и в меньшей степени с ТИМ (что подтверждает численные результаты, приведённые выше) (рисунок 13).

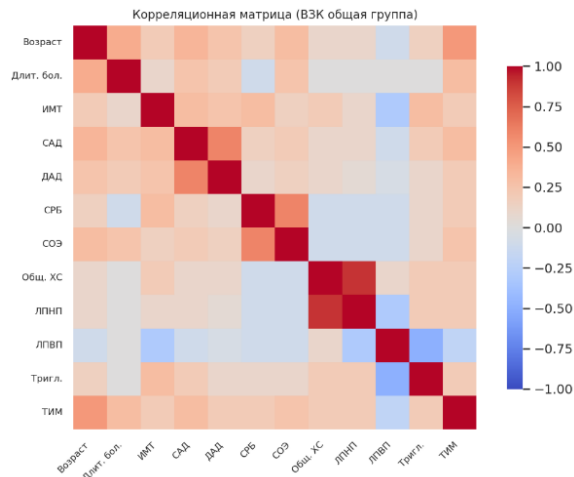


Рисунок 13 – Корреляционная матрица ЯК+БК (авторский рисунок)

3.5.2. Корреляционная матрица для группы пациентов с болезнью Крона

В целом, структура корреляций схожа с объединенной группой, но некоторые взаимосвязи выражены иначе (рисунок 14).

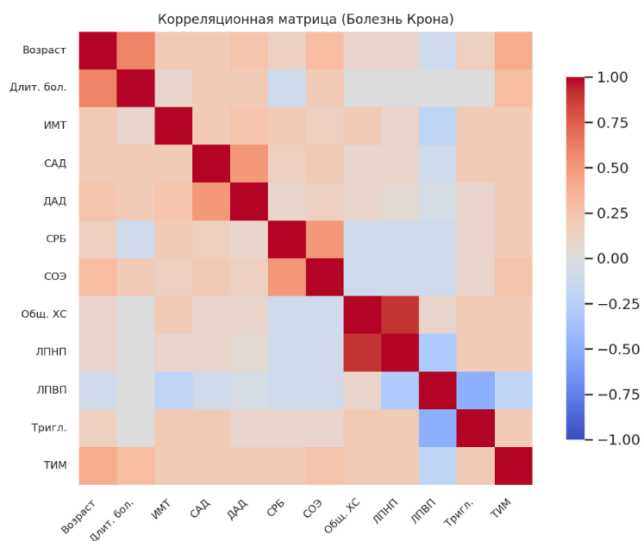


Рисунок 14 – Корреляционная матрица БК (авторский рисунок)

3.5.3. Корреляционная матрица для группы пациентов с язвенным колитом

В группе ЯК корреляционные соотношения также в основном сходны с общей группой, и ключевые взаимосвязи сохраняются. то же время корреляция возраста с длительностью заболевания в этой подгруппе слабее (многие пациенты заболели в зрелом возрасте, поэтому высокая корреляция между возрастом и стажем болезни отсутствует, что отражается более бледным цветом соответствующей ячейки) (рисунок 15). Несмотря на некоторые количественные различия, общий характер корреляционных структур при болезни Крона и язвенном колите сходен с картиной по объединённой группе, что позволяет использовать обобщённые выводы для всей когорты ВЗК.

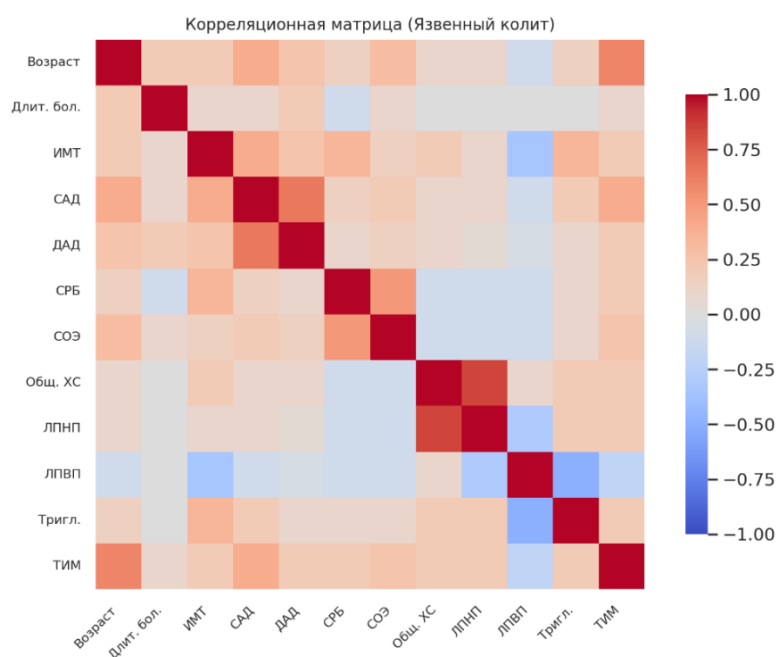


Рисунок 15 – Корреляционная матрица ЯК (авторский рисунок)

3.6. Регрессионный анализ

Для выявления независимого влияния воспалительных заболеваний кишечника на показатели сосудистой стенки были построены серии множественных линейных регрессионных моделей. В качестве зависимых переменных последовательно рассматривались структурно-функциональные

маркеры ремоделирования магистральных артерий: толщина комплекса интима–медиа общих сонных артерий справа и слева, ТКИМ подключичных артерий, линейная скорость кровотока в ОСА, а также показатели системной артериальной жесткости и периферической проходимости (САVI и лодыжечно-плечевой индекс, ABI). Эти параметры трактовались как возможные маркеры ранних, преимущественно субклинических изменений сосудистой стенки.

Во все модели в качестве ключевых предикторов включались бинарные переменные, отражающие принадлежность к группе язвенного колита или болезни Крона (при этом контрольная группа использовалась как референс), а также традиционные факторы сердечно-сосудистого риска: возраст, пол, наличие артериальной гипертензии, показатели липидного профиля (ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, ЛПОНП) и маркеры воспаления (С-реактивный белок, число лейкоцитов). Отбор переменных проводился пошагово на основе информационного критерия Акаике (AIC), что позволило исключить из моделей статистически незначимые ковариаты и снизить риск мультиколлинеарности. Включение указанных ковариат обеспечивало оценку ассоциации диагноза ВЗК с сосудистыми показателями при фиксированных значениях традиционных факторов риска [131].

3.6.1. Модель для толщины комплекса интима-медиа

Наиболее устойчивые результаты получены для моделей с зависимой переменной ТКИМ ОСА. В модели, где исходом являлась ТКИМ ОСА справа, принадлежность к группам язвенного колита и болезни Крона оставалась независимым предиктором утолщения комплекса интима–медиа: коэффициенты для ЯК и БК составляли по 0,01 мм, 95% ДИ 0–0,02 мм, $p < 0,01$ для обоих предикторов (таблица 15). Это означает, что при одинаковых значениях возраста, пола, липидного профиля и маркеров воспаления средняя ТКИМ ОСА справа у пациентов с ВЗК была на ~0,01 мм выше, чем у лиц контрольной группы [120].

В этой же модели статистически значимым предиктором выступал уровень ЛПОНП (коэффициент 0,02 мм на 1 ммоль/л, 95% ДИ 0–0,03 мм, $p = 0,04$), что

отражает характерную для атеросклероза связь между атерогенными липопротеинами и утолщением сосудистой стенки [120].

Таблица 15 – Регрессионная модель с зависимой переменной ОСА ТКИМ справа

Показатель	Оценка эффекта (коэффициент)	95% ДИ	Стандартная ошибка	p-значение
ЯК vs контроль	0,01	0; 0,02	0	<0,01
БК vs контроль	0,01	0; 0,02	0	<0,01
ЛПОНП	0,02	0; 0,03	0,01	0,04

Аналогичная картина отмечена для модели с зависимой переменной ТКИМ ОСА слева (таблица 16). Коэффициенты для ЯК и БК также составляли по 0,01 мм (95% ДИ 0–0,02 мм, $p < 0,01$), а ЛПОНП сохранял достоверную положительную ассоциацию с ТКИМ. Таким образом, независимо от стороны измерения сонной артерии наличие ВЗК ассоциировалось с небольшим, но статистически значимым диффузным утолщением комплекса интима-медиа.

Таблица 16 – Регрессионная модель с зависимой переменной ОСА ТКИМ слева

Показатель	Оценка эффекта (коэффициент)	95% ДИ	Стандартная ошибка	p-значение
ЯК vs контроль	0,01	0; 0,02	0	<0,01
БК vs контроль	0,01	0; 0,02	0	<0,001
ЛПОНП	0,02	0,01; 0,03	0,01	<0,001

В моделях с зависимыми переменными ТКИМ подключичных артерий справа и слева влияние диагноза ВЗК не достигало статистической значимости (95% доверительные интервалы коэффициентов для ЯК и БК пересекали нулевую отметку), тогда как ЛПОНП оставался значимым предиктором в обеих моделях (коэффициенты 0,02–0,03 мм на 1 ммоль/л, $p < 0,001$; таблица 17). Это указывает на ведущую роль атерогенных липопротеидов в ремоделировании стенки подключичных артерий в данной когорте и на относительно меньший вклад самого факта наличия ВЗК в толщину стенки этих сосудов на текущей стадии заболевания.

Таблица 17 – Регрессионные модели с зависимыми переменными ТКИМ ПкА

Показатель	Оценка эффекта (коэффициент)	95% ДИ	Стандартная ошибка	p-значение
Модель с зависимой переменной ТКИМ ПкА слева				
ЯК vs контроль	0,00	-0,01; 0,01	0	0,78
БК vs контроль	0,01	0; 0,01	0	0,09
ЛПОНП	0,03	0,01; 0,04	0,01	<0,001
Модель с зависимой переменной ТКИМ ПкА справа				
ЯК vs контроль	0,00	0; 0,01	0	0,28
БК vs контроль	0,00	0; 0,01	0	0,22
ЛПОНП	0,02	0,01; 0,03	0,01	<0,001

Отдельно анализировалось возможное взаимодействие между лейкоцитозом и длительностью заболевания как интегральным показателем кумулятивного воспаления. Введение члена взаимодействия не приводило к улучшению качества моделей ($p > 0,3$; $\Delta AIC \approx +1$) и не изменяло оценок основных эффектов, в связи с чем данный термин был исключён из финальных моделей.

3.6.2. Модели для скоростей кровотока

Модели, в которых зависимой переменной была линейная скорость кровотока в общих сонных артериях, характеризовались меньшей объяснённой дисперсией по сравнению с моделями для ТКИМ, однако продемонстрировали ряд значимых ассоциаций (таблица 18).

Для скорости ОСА справа наличие язвенного колита ассоциировалось с её увеличением на 12,17 см/с (95% ДИ 2,73;21,62 ; $p < 0,01$), а болезни Крона – на 17,07 см/с (95% ДИ 7,35;26,79 ; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Среди лабораторных показателей отмечалась тенденция к отрицательной связи скорости ОСА справа с уровнем триглицеридов и числом лейкоцитов ($p \approx 0,06$), что, однако, носило характер статистической тенденции и требует осторожной интерпретации.

При анализе скорости ОСА слева также выявлено статистически значимое увеличение скорости у пациентов с болезнью Крона (коэффициент 15,99 см/с, 95%

ДИ 6,77;25,21 ; $p < 0,001$) и тенденция к повышению скорости при язвенном колите (8,67 см/с, 95% ДИ $-0,3-17,63$; $p \approx 0,06$). Кроме того, для лейкоцитов показана достоверная обратная ассоциация со скоростью ОСА слева ($-2,41$ см/с на $10^9/л$, 95% ДИ $-4,37;-0,45$; $p = 0,02$). Эти данные могут отражать комплексное влияние системного воспаления и изменения реологических свойств крови на гемодинамику в крупных артериях, однако из-за ограниченного размера выборки результаты в отношении скоростей требуют подтверждения в более крупных исследованиях.

Таблица 18 – Регрессионные модели с зависимыми переменными Скорость ОСА

Показатель	Оценка эффекта (коэффициент)	95% ДИ	Стандартная ошибка	p-значение
Модель с зависимой переменной Скорость ОСА справа				
ЯК vs контроль	12,17	2,73; 21,62	4,77	<0,01
БК vs контроль	17,07	7,35; 26,79	4,90	<0,001
Лейкоциты	-1,99	-4,05; 0,07	1,04	0,06
Триглицериды	-6,84	-14,09; -0,41	3,66	0,06
Модель с зависимой переменной Скорость ОСА слева				
ЯК vs контроль	8,67	-0,3; 17,63	4,52	0,06
БК vs контроль	15,99	6,77; 25,21	4,65	<0,001
Лейкоциты	-2,41	-4,37; -0,45	0,99	0,02

3.6.3. Модели для показателей сфигмометрии

В моделях с зависимыми переменными АВІ справа и слева (таблица 19) эффект принадлежности к группам язвенного колита и болезни Крона не достигал статистической значимости: 95% доверительные интервалы для соответствующих коэффициентов пересекали ноль, а p-значения существенно превышали 0,05. Аналогичная ситуация наблюдалась и для моделей с САVI: после корректировки на возраст, пол и традиционные факторы риска диагноз ВЗК не демонстрировал убедимой независимой ассоциации с системной артериальной жесткостью. Эти результаты согласуются с данными непараметрических сравнений и свидетельствуют об отсутствии грубых нарушений периферической проходимости

артерий и выраженного повышения ригидности артериальной стенки в обследованной когорте, несмотря на выявленное утолщение ТКИМ.

Таблица 19 – Регрессионные модели с зависимыми переменными ABL

Показатель	Оценка эффекта (коэффициент)	95% ДИ	Стандартная ошибка	p-значение
Модель с зависимой переменной R-ABL				
ЯК vs контроль	-0,02	-0,07; 0,03	0,02	0,45
БК vs контроль	-0,02	-0,06; 0,03	0,02	0,53
Модель с зависимой переменной L-ABL				
ЯК vs контроль	0,01	-0,03; 0,05	0,02	0,52
БК vs контроль	15,99	-0,06; 0,03	0,02	0,45

Для компактной визуализации результатов были построены диаграммы эффектов типа «forest plot», на которых по оси абсцисс откладывались значения регрессионных коэффициентов, а для каждого предиктора отображались точечные оценки и соответствующие 95% доверительные интервалы. Пересечение доверительным интервалом нулевой отметки интерпретировалось как отсутствие статистически значимого эффекта при уровне значимости 0,05 (рисунок 16). Такой формат представления облегчает качественное сравнение вкладов различных предикторов и позволяет наглядно выделить параметры, ассоциированные с изменениями сосудистой стенки.

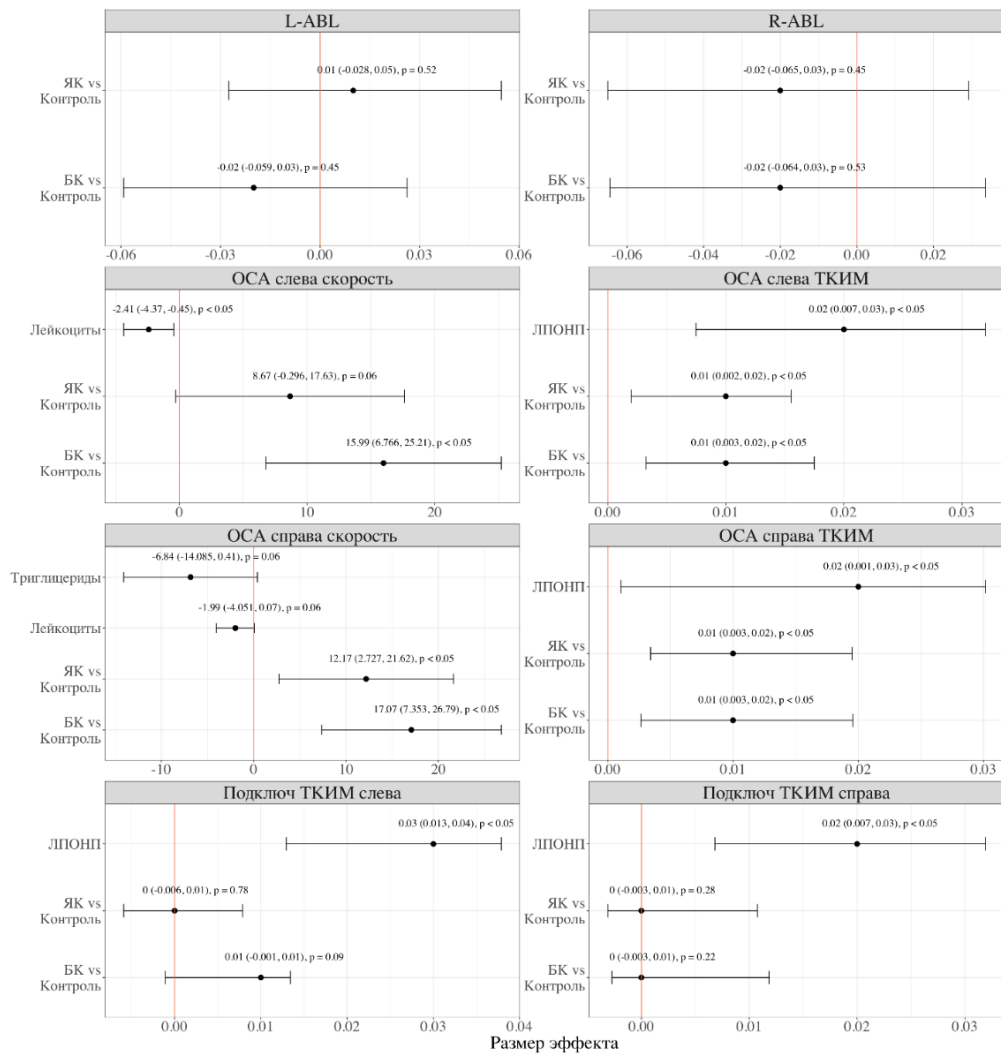


Рисунок 16 – Графическое представление оценок эффектов многомерных регрессионных моделей (формат «forest plot») (авторский рисунок)

В совокупности результаты многофакторного анализа указывают на то, что наличие воспалительного заболевания кишечника ассоциируется с независимым, хотя и относительно небольшим, диффузным утолщением комплекса интима–медиа общих сонных артерий и повышением линейной скорости кровотока, что можно трактовать как проявление раннего ремоделирования магистральных артерий на фоне хронического системного воспаления. При этом показатели системной артериальной жесткости (CAVI) и лодыжечно-плечевой индекс в данной выборке существенной связи с диагнозом ВЗК не демонстрировали, что согласуется с преобладанием ранних, преимущественно субклинических сосудистых изменений и отсутствием выраженного клинически значимого атеросклероза.

3.7. Влияние медикаментозной терапии на показатели сосудистой жесткости

В подвыборке пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (n=81) была проанализирована возможная связь текущей медикаментозной терапии с показателями артериальной жёсткости и ремоделирования сосудистой стенки. Терапию оценивали по четырём основным клиническим классам: 5-аминосалицилаты, системные глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры и биологические препараты. При этом учитывался именно приём препаратов «на момент исследования», без количественной оценки кумулятивных доз и длительности отдельных схем лечения. В анализ включались показатели САVI справа и слева, лодыжечно-плечевой индекс (АВI) для обеих нижних конечностей, а также ТКИМ общих сонных артерий.

Структура медикаментозной терапии пациентов с ВЗК на момент обследования представлена в таблице 20. Большинство пациентов получали комбинированные режимы лечения с высокой долей применения иммуносупрессоров и биологических препаратов, особенно в группе болезни Крона.

Таблица 20 – Медикаментозная терапия пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на момент обследования

Класс терапии	БК, n (%)	ЯК, n (%)	ВЗК всего, n (%)
5-аминосалицилаты	22 (59,5)	33 (75,0)	55 (67,9)
Глюкокортикостероиды	11 (29,7)	13 (29,5)	24 (29,6)
Иммуносупрессоры	34 (91,9)	26 (59,1)	60 (74,1)
Биологические препараты	21 (56,8)	15 (34,1)	36 (44,4)

Согласно полученным данным, большинство пациентов с ВЗК получали комбинированную терапию: около 70% находились на терапии 5-аминосалицилатами, порядка 30% – на системных глюкокортикостероидах, около трёх четвертей – на иммуносупрессорах и почти половина – на биологической терапии. При этом подгруппы существенно различались по тяжести и длительности заболевания: пациенты, получающие иммуносупрессоры и биологические

препараты, имели в среднем более длительный анамнез ВЗК и более высокую долю тяжёлых форм заболевания по сравнению с больными без подобных схем лечения, что отражает типичный «конфаундинг по показанию» (назначение более интенсивной терапии пациентам с более тяжёлым и длительным течением заболевания).

На этапе парных сравнений (t-тест/критерий Манна–Уитни в зависимости от распределения) статистически значимых различий значений САVI, АВI и ТКИМ между пациентами, получающими и не получающими соответствующий класс терапии на момент исследования, выявлено не было; скорректированные методом Бенджамини–Хохберга р-значения по всем сравнениям оставались выше 0,05. Различия средних значений САVI и ТКИМ между подгруппами, как правило, не превышали нескольких десятых стандартного отклонения и не образовывали устойчивых направленных трендов.

Для уточнения результатов были построены множественные линейные регрессионные модели, в которых в качестве зависимых переменных поочерёдно рассматривались САVI, АВI и ТКИМ, а в качестве предикторов – бинарные индикаторы текущего приёма 5-аминосалицилатов, глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров и биологических препаратов. В модели также включались возраст, пол, индекс массы тела, систолическое артериальное давление, курение, показатели липидного обмена, С-реактивный белок, длительность ВЗК и нозология (болезнь Крона/язвенный колит). Во всех моделях оценённые β -коэффициенты для классов терапии были малы по величине, а их 95% доверительные интервалы пересекали нулевую отметку, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых независимых ассоциаций между текущей медикаментозной терапией и показателями жёсткости артерий или толщины комплекса интима–медиа.

Таким образом, в пределах мощности настоящего исследования и с учётом перекрещивающихся схем лечения у пациентов с ВЗК не получено убедительных данных в пользу выраженного независимого влияния текущих режимов медикаментозной терапии (5-аминосалицилаты, глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, биологические препараты) на САVI, АВI и ТКИМ. В то же

время, учитывая сравнительно небольшой размер подгрупп, отсутствие информации о кумулятивной экспозиции препаратам и наличие конфаундинга по тяжести и длительности заболевания, нельзя исключить существование более слабых или отсроченных эффектов отдельных классов терапии на сосудистые показатели; их оценка требует проспективных исследований с более длительным наблюдением и более детализированным учётом лекарственной нагрузки.

3.8. Двенадцатимесячные исходы в группах

Оценка 12-месячных клинических исходов была проведена по результатам телефонного или очного контакта с пациентами через один год после включения в исследование. Из исходной когорты 115 участников удалось получить информацию об исходах у 94 человек (81,7 %): 38 пациентов с язвенным колитом, 30 – с болезнью Крона и 26 – из контрольной группы. Оставшиеся 21 пациент были утрачены для наблюдения (изменение контактных данных, невозможность связи, отказ от повторного контакта и др.), что следует учитывать как потенциальный источник смещения при интерпретации полученных результатов.

За 12 месяцев наблюдения инцидентная артериальная гипертензия была зарегистрирована у 4 из 94 (4,3%) включённых в анализ пациентов: у 2 из 38 (5,3%) больных язвенным колитом, у 1 из 30 (3,3%) пациентов с болезнью Крона и у 1 из 26 (3,8%) лиц контрольной группы. Статистически значимых различий между группами по частоте впервые диагностированной артериальной гипертензии не выявлено. Новые нарушения ритма (клинически значимые эпизоды аритмий, требующие верификации или лечения) в течение года наблюдения ни у одного пациента не зафиксированы.

Инцидентное назначение кардиологической фармакотерапии на срок ≥ 30 дней (антигипертензивные препараты, антиагреганты или другие кардиологические средства) отмечено у 4 из 94 (4,3%) пациентов: у 2 из 38 (5,3%) с язвенным колитом, у 2 из 30 (6,7%) с болезнью Крона и ни у одного пациента в контрольной группе (0 из 26). Различия между тремя группами не достигли

статистической значимости ($p = 0,56$), при попарном сравнении с контролем также не получено достоверных различий ($p > 0,49$). Случаев острых нарушений мозгового кровообращения и инфаркта миокарда в течение периода наблюдения ни в одной из групп не зарегистрировано.

Следует подчеркнуть, что интерпретация этих результатов существенно ограничена низкой частотой событий и сравнительно небольшим размером подгрупп. Даже при отсутствии зарегистрированных случаев крупных сердечно-сосудистых осложнений верхняя граница 95% доверительного интервала для годовой частоты таких исходов в отдельных группах остаётся заметно выше нуля, что не позволяет надёжно исключить клинически значимый риск. По этой причине построение регрессионных моделей для прогнозирования 12-месячных исходов (логистическая регрессия, модели времени до события) не проводилось, поскольку при столь малом числе событий такие модели были бы статистически нестабильными и малопригодными для интерпретации.

В целом полученные данные отражают ожидаемо низкую частоту тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений в течение годичного периода у преимущественно молодых пациентов без исходно высокого риска и без выраженного клинически манифестного атеросклероза. Отсутствие статистически значимых различий между пациентами с ВЗК и контрольной группой по частоте новых эпизодов артериальной гипертензии, назначений кардиологической терапии и крупных сердечно-сосудистых событий следует рассматривать в первую очередь как следствие ограниченной статистической мощности и короткого горизонта наблюдения, а не как доказательство полного отсутствия дополнительных рисков у данной категории пациентов.

3.9. Клинические примеры раннего сосудистого ремоделирования у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

С учётом полученных в групповой части исследования данных о диффузном утолщении комплекса интима–медиа общих сонных артерий и наличии локальных

атеросклеротических бляшек у части пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника при сохранённых значениях CAVI и ABI представлялось целесообразным проиллюстрировать эти изменения на отдельных клинических наблюдениях. В данном подразделе приводятся три типичных примера пациентов с ВЗК, у которых при формально низком 10-летнем сердечно-сосудистом риске по Фрамингемской шкале и отсутствии клинически манифестированной сердечно-сосудистой патологии выявлены признаки структурного ремоделирования стенки БЦА в виде умеренного утолщения ТКИМ и локальных бляшек с небольшой степенью стеноза.

Приведённые клинические случаи не претендуют на обобщающую оценку риска в целой популяции пациентов с ВЗК и носят иллюстративный характер. Их задача – продемонстрировать, как описанные в предыдущих подразделах количественные результаты (утолщение ТКИМ, единичные бляшки при нормальных показателях CAVI и ABI, низкий расчётный 10-летний риск) реализуются на уровне конкретных пациентов и подчёркивают возможное расхождение между традиционными популяционными шкалами риска и фактическим состоянием сосудистой стенки у больных с хроническим кишечным воспалением.

3.9.1. Клинический пример 1: пациентка с язвенным колитом и односторонней бляшкой общей сонной артерии, 48 лет

Пациентка 48 лет, язвенный колит, длительность заболевания 78 месяцев. По тяжести течения – тяжёлая форма; на момент обследования получает комбинированную терапию 5-аминосалицилатами и иммуносупрессорами. Традиционных факторов сердечно-сосудистого риска у пациентки нет; пациентка не курит, индекс массы тела 26,2 кг/м² (избыточная масса тела). Серьёзных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний не предъявляет.

Лабораторно: С-реактивный белок 2,0 мг/л, СОЭ 12 мм/ч; уровень ЛПНП 3,29 ммоль/л, ЛПВП 1,24 ммоль/л, триглицериды 1,7 ммоль/л.

По данным УЗДГ БЦА толщина комплекса интима–медиа общей сонной артерии составляет 0,09 мм слева и 0,10 мм справа (близко к верхней границе возрастной нормы). В левой общей сонной артерии визуализируется одиночная эксцентричная атеросклеротическая бляшка с оценочной степенью стеноза около 25-30 % просвета; других бляшек не выявлено. Показатели жёсткости и периферического кровотока находятся в пределах возрастной нормы: CAVI 8,6 справа и 8,2 слева; лодыжечно-плечевой индекс (R-ABL 1,11; L-ABL 1,19). Расчётный 10-летний риск по Фрамингемской шкале – 3,86 % (низкий риск). Таким образом, у пациентки с тяжёлым, но относительно «молодым» язвенным колитом и низким популяционным риском уже определяется локальная бляшка ОСА на фоне умеренного утолщения ТКИМ при нормальных значениях CAVI и ABI.

3.9.2. Клинический пример 2: пациент с болезнью Крона, 41 год

Пациент 41 года, болезнь Крона, длительность заболевания 96 месяцев, по тяжести течения – лёгкая форма, хирургических вмешательств на кишечнике не было. Основной традиционный фактор риска – активное курение; индекс массы тела 29,1 кг/м² (избыточная масса тела). Артериальная гипертензия, сахарный диабет и клинически манифестированные сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе отсутствуют.

По данным лабораторных исследований: СРБ 6,3 мг/л, СОЭ 5 мм/ч, железо 25,4 мкмоль/л. Липидный профиль: ЛПНП 3,47 ммоль/л, ЛПВП 1,15 ммоль/л, триглицериды 0,94 ммоль/л.

УЗДГ БЦА: ТКИМ общей сонной артерии слева и справа – 1,0 мм, что соответствует верхней границе возрастной нормы. В правой общей сонной артерии определяется одиночная эксцентричная бляшка с оценочной степенью стеноза порядка 20–25 % просвета, без признаков гемодинамической значимости; в других сегментах бляшек нет. Показатели артериальной жёсткости и периферической проходимости артерий не нарушены: CAVI 8,8 справа и 7,8 слева; R-ABL 1,25, L-ABL 1,23. Фрамингемский 10-летний риск – 2,68 % (низкий). Клинически это

соответствует ранним проявлениям структурного ремоделирования стенки магистральной артерии у относительно молодого пациента с ВЗК при формально низком популяционном риске.

3.9.3. Клинический пример 3: пациент с болезнью Крона, 47 лет

Пациент 47 лет, болезнь Крона, длительность заболевания 79 месяцев; по данным клинической документации – лёгкая форма, резекций кишечника в анамнезе нет. Курение и злоупотребление алкоголем отрицает. Индекс массы тела 27,8 кг/м² (избыточная масса тела). Сахарный диабет, артериальная гипертензия и ранее перенесённые сердечно-сосудистые события не отмечает.

Лабораторные показатели: СРБ 1,9 мг/л, СОЭ 4 мм/ч, железо 27,8 мкмоль/л; липидный спектр: ЛПНП 3,50 ммоль/л, ЛПВП 1,40 ммоль/л, триглицериды 1,34 ммоль/л.

По данным УЗДГ БЦА ТКИМ общей сонной артерии слева и справа – 1,0 мм. В правой общей сонной артерии визуализируется локальная атеросклеротическая бляшка с оценочной степенью стеноза около 20–25 % просвета; других бляшек не выявлено, гемодинамически значимого стеноза нет. Показатели САVI составляют 6,8 справа и 7,1 слева, что соответствует возрастной норме; R-ABL 1,20, L-ABL 1,11. Расчётный Фрамингемский 10-летний риск – 2,76 % (низкий). Наличие локальной бляшки при низком расчётном риске и нормальных САVI/ЛПИ свидетельствует о раннем ремоделировании сосудистой стенки, не учитываемом традиционными шкалами риска.

Приведённые клинические наблюдения демонстрируют типичный для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника разрыв между оценкой сердечно-сосудистого риска по традиционным популяционным шкалам и фактическим состоянием сосудистой стенки. Во всех трёх случаях речь идёт о пациентах молодого и среднего возраста, без установленной клинически манифестной сердечно-сосудистой патологии, с низким расчётным 10-летним риском по Фрамингемской модели и нормальными показателями системной

артериальной жёсткости (CAVI) и периферической проходимости артерий (ABI). Тем не менее, при ультразвуковом исследовании БЦА у каждого из них выявляются признаки структурного ремоделирования стенки магистральных артерий – умеренное утолщение комплекса интима–медиа и наличие локальных атеросклеротических бляшек с небольшой степенью стеноза (порядка 20–25 %).

Эти наблюдения согласуются с результатами группового анализа, свидетельствующими о том, что у части пациентов с ВЗК уже на этапе молодого и среднего возраста формируются ранние доклинические сосудистые изменения, которые не отражаются в традиционных моделях оценки 10-летнего риска, но выявляются при целенаправленной инструментальной оценке ТКИМ и наличия бляшек. Игнорирование этих ранних изменений может приводить к выраженным изменениям в сосудах, регистрирующихся уже в более позднем возрасте, приводя к тяжелым коморбидным патологиям [133, 134, 135]. Клинические примеры подчёркивают целесообразность использования методов визуализации сосудистой стенки в дополнение к стандартным шкалам риска при ведении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Роль системного воспаления в развитии атеросклероза при воспалительных заболеваниях кишечника

Хроническое системное воспаление в настоящее время рассматривается как одно из ключевых звеньев патогенеза атеросклероза наряду с нарушениями липидного обмена и традиционными факторами риска [1, 7, 31, 78]. Показано, что у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями – ревматоидным артритом, псориазом, системной красной волчанкой и др. – риск сердечно-сосудистых событий выше, чем в общей популяции, даже при сопоставимой распространённости классических факторов риска [2, 33, 34, 35, 75, 76, 77]. Аналогичная тенденция продемонстрирована и для больных воспалительными заболеваниями кишечника: наличие БК или ЯК ассоциируется с увеличением риска ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома примерно на 20–25 %, причём наиболее выраженное относительное увеличение риска наблюдается у пациентов молодого возраста [7, 9, 10, 77, 133, 134]. Эти данные косвенно указывают на самостоятельный вклад хронического воспаления в атерогенез.

Патогенетически системное воспаление способствует дисфункции эндотелия, повышению экспрессии адгезионных молекул и проницаемости сосудистой стенки, облегчая проникновение и модификацию ЛПНП в интиму, формирование пенистых клеток и ремоделирование сосудистой стенки [1, 6, 9, 29, 31, 71, 76, 78]. Хроническая активация воспалительного каскада сопровождается утолщением комплекса интима–медиа, увеличением артериальной жёсткости и изменением эластических свойств артерий [1, 7, 31, 78]. Высокий уровень С-реактивного белка рассматривается как интегральный маркер системного воспаления и одновременно независимый предиктор инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности [1, 7, 31, 78, 111, 135].

Результаты нашего исследования хорошо вписываются в эту концепцию. При сопоставимой частоте основных традиционных факторов риска у пациентов с ВЗК

по сравнению с контрольной группой были выявлены более высокие уровни СРБ, СОЭ и фибриногена, а также более низкие значения сывороточного железа (раздел 3.1, таблица 7), что отражает персистенцию системного воспаления и характерные нарушения обмена железа, описанные при хроническом воспалении [65, 126]. Важно, что признаки ремоделирования сосудистой стенки наблюдались уже на этом фоне умеренной лабораторной активности: у больных ВЗК выявлено статистически значимое утолщение ТКИМ сонных артерий по сравнению с контролем (раздел 3.2), причём ассоциация ВЗК с увеличением ТКИМ сохранялась в многофакторных регрессионных моделях после учёта возраста, пола, индекса массы тела, липидного профиля и СРБ (раздел 3.6). Это указывает скорее на кумулятивное действие хронического воспаления, чем на зависимость лишь от разовой величины СРБ.

Определённые различия прослеживаются между нозологическими формами ВЗК. В группе болезни Крона более длительный анамнез заболевания ассоциировался с увеличением ТКИМ и диаметра магистральных артерий, а также с более атерогенным липидным профилем (рост триглицеридов и ЛПОНП), что согласуется с представлениями о более системном и тяжёлом характере воспаления при БК [3, 4, 9]. В группе язвенного колита аналогичные связи были менее выражены или отсутствовали (раздел 3.5). Однако с учётом ограниченного размера выборки и поперечного дизайна исследования эти различия следует считать гипотезо-формирующими.

В целом наши данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ВЗК уже в относительно молодом возрасте формируется неблагоприятный сосудистый фенотип – утолщение комплекса интима–медиа и признаки структурного ремоделирования сосудистой стенки на фоне хронического системного воспаления при отсутствии выраженных традиционных факторов риска. Обнаруженные ассоциации не позволяют делать причинно-следственных выводов, но согласуются с результатами крупных исследований, демонстрирующих повышенный сердечно-сосудистый риск при ВЗК [7, 9, 10, 77, 133, 134], и обосновывают необходимость более тщательного мониторинга воспалительной активности и ранней оценки сосудистого статуса у данной категории пациентов.

4.2. Раннее ремоделирование сосудистой стенки и субклинические сосудистые изменения при воспалительных заболеваниях кишечника

Одним из ключевых результатов настоящего исследования стало выявление у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом признаков раннего ремоделирования сосудистой стенки на уровне крупных артерий. У больных ВЗК толщина комплекса интима–медиа общих сонных артерий была статистически значимо выше, чем в контрольной группе, с приростом порядка 0,01–0,02 см ($\approx 0,1$ –0,2 мм), что соответствует относительному увеличению на ~ 15 –25 % при сопоставимом профиле классических факторов риска. Хотя абсолютные значения ТКИМ в большинстве случаев оставались в пределах возрастных референсных интервалов, систематическое смещение этих показателей в сторону больших величин у пациентов с ВЗК может рассматриваться как проявление более раннего сосудистого «старения» и субклинического ремоделирования артериальной стенки, совместимого с концепцией субклинического атеросклероза [11, 120, 136].

Полученные нами данные согласуются с современными представлениями о влиянии хронического иммуновоспалительного процесса на сосудистую стенку: персистирующее воспаление ускоряет ремоделирование интимы и медиа, предшествующее формированию макроскопических бляшек [135]. В нашем исследовании локальные атеросклеротические бляшки небольшой степени стеноза (порядка 20–25 % просвета, без гемодинамической значимости) регистрировались только у пациентов с ВЗК и не выявлялись в контрольной группе, однако количественно разница не достигла статистической значимости. Это соответствует тому, что у относительного молодого контингента, при отсутствии выраженных сопутствующих факторов риска, хроническое воспаление в первую очередь проявляется диффузным утолщением комплекса интима–медиа и изменением гемодинамических параметров, тогда как формирование выраженных стенозирующих бляшек является более поздним этапом процесса.

Сходные результаты описаны и в ряде ранее опубликованных работ. Так, А. Рара и соавторы показали, что у пациентов с ВЗК старше 45 лет толщина ТКИМ

сонных артерий значимо выше, чем в группе здорового контроля, несмотря на относительно молодой возраст и отсутствие выраженных традиционных факторов риска [136]. В исследовании Хлыновой и соавторы у пациентов с ВЗК и артериальной гипертензией было продемонстрировано увеличение ТКИМ сонных артерий, снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, повышение уровней эндотелина-1, VCAM-1, ICAM-1 и скорости распространения пульсовой волны, что трактовалось как отражение сочетания хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции [137]. В работе Dagli N. и соавторы также показано увеличение ТКИМ у больных ВЗК, особенно в фазу активности заболевания [138]. На фоне этих данных результаты нашего исследования дополняют существующие сведения, демонстрируя, что признаки диффузного утолщения ТКИМ и раннего ремоделирования сосудистой стенки присутствуют уже у пациентов молодого и среднего возраста с ВЗК, без явного преобладания традиционных факторов риска.

Интересно отметить, что при сопоставимой частоте классических факторов риска наличие локальных бляшек в нашей выборке отмечено только у пациентов с ВЗК и ни разу не зарегистрировано в контрольной группе, хотя статистически значимая разница по этому показателю из-за ограниченного размера выборок получена не была. Это косвенно поддерживает гипотезу о том, что хроническое кишечное воспаление может смещать начало атерогенеза в более ранний возраст, но на момент исследования проявляется преимущественно диффузными морфологическими изменениями стенки (утолщение ТКИМ, изменение скоростных характеристик) при отсутствии выраженного стенозирующего поражения. Важно подчеркнуть, что поперечный дизайн и относительно небольшая длительность наблюдения не позволяют проследить динамику формирования бляшек и переход от диффузного утолщения к клинически значимому атеросклеротическому поражению; для этого необходимы долгосрочные проспективные исследования. Тем не менее совокупность наших данных и литературных сведений свидетельствует о том, что у пациентов с ВЗК уже на доклиническом этапе формируется неблагоприятный сосудистый фенотип, требующий более внимательной оценки и мониторинга.

4.3. Лабораторные маркеры воспаления, корреляции и нарушения обмена

В нашем исследовании пациенты с ВЗК по сравнению с контрольной группой имели ожидаемо более высокие уровни маркёров системного воспаления (С-реактивного белка, СОЭ, фибриногена) и более низкие значения сывороточного железа, что отражает персистирующий воспалительный процесс и типичные для хронического воспаления нарушения метаболизма железа. При этом показатели липидного профиля (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды) в среднем существенно не различались между группами, то есть выраженной «классической» дислипидемии у больных ВЗК в нашей выборке выявлено не было.

Корреляционный анализ между лабораторными параметрами, длительностью заболевания и показателями сосудистой стенки продемонстрировал лишь отдельные ассоциации умеренной силы, преимущественно в группе болезни Крона (связи длительности заболевания с ТКИМ и более атерогенными фракциями липидов). Однако эти связи носили описательный характер, не отличались системностью и в ряде случаев ослабевали при учёте множественных сравнений. Надёжных корреляций между разовыми значениями маркёров воспаления (в первую очередь СРБ) и показателями сосудистого ремоделирования (ТКИМ, САVI, АВI) получено не было.

Таким образом, лабораторный блок нашего исследования в большей степени подтверждает наличие хронического воспаления и связанных с ним нарушений обмена железа у пациентов с ВЗК, но не позволяет выделить отдельные лабораторные маркёры как устойчивые суррогаты ранних сосудистых изменений. Полученные результаты следует рассматривать как гипотезо-формирующие и согласующиеся с концепцией кумулятивного влияния воспаления на сосудистую стенку.

4.4. Артериальная жёсткость и гемодинамические показатели

Артериальная жёсткость и состояние периферического артериального русла рассматриваются как важные компоненты субклинического сердечно-сосудистого риска и дополняют структурные показатели, такие как толщина комплекса интима–медиа и наличие атеросклеротических бляшек. В настоящем исследовании для оценки этих параметров использовались сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), отражающий жёсткость магистральных артерий, и лодыжечно-плечевой индекс (ABI), характеризующий состояние артерий нижних конечностей и наличие обструктивного поражения.

Сравнение групп показало отсутствие статистически значимых различий как по CAVI, так и по ABI между пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника и контрольной группой; полученные значения в обеих когортах укладывались в возрастные референтные диапазоны. Это указывает на то, что в нашей выборке, представленной преимущественно лицами молодого и среднего возраста с относительно низкой частотой традиционных факторов риска, выраженного повышения артериальной жёсткости и клинически значимых нарушений периферического кровотока выявлено не было.

На первый взгляд, такие результаты могут восприниматься как противоречащие данным ряда наблюдательных исследований и мета-анализов, где у пациентов с ВЗК описано повышение каротидно-фemorальной или плечелодыжечной скорости распространения пульсовой волны по сравнению со здоровыми лицами, особенно при активном течении заболевания и сочетании с другими факторами риска [11, 125, 126]. Однако прямое сопоставление затруднено из-за отличий как в методиках, так и в характеристиках популяций. В большинстве опубликованных работ использовалась классическая каротидно-фemorальная СРПВ, чувствительная к текущему уровню артериального давления, тогда как в нашей работе применялся CAVI, который по своей конструкции минимизирует влияние вариабельности АД и считается более стабильным интегральным показателем жёсткости артериальной стенки [92]. Кроме того, многие исследования

включали более возрастные когорты и пациентов с высокой долей активного воспаления, тогда как в нашей выборке значительная часть больных находилась в ремиссии или при низкой активности заболевания, что закономерно ограничивает выраженность функциональных изменений сосудов.

Отдельные функциональные особенности всё же были зафиксированы. В частности, у пациентов с ВЗК средняя максимальная скорость кровотока в правой общей сонной артерии была несколько выше, чем у лиц контрольной группы ($101,3 \pm 18,3$ см/с против $86,5 \pm 23,9$ см/с; $p < 0,05$), при схожей тенденции без статистической значимости для левой ОСА. С учётом отсутствия аналогичных изменений в других сегментах и нормальных значений диаметров артерий, данную находку следует трактовать как гипотезо-формирующую. Повышение линейной скорости кровотока может отражать компенсаторные гемодинамические перестройки (например, умеренное увеличение сердечного выброса или изменения локальной эластичности), однако для надёжной интерпретации необходимы более специализированные протоколы, включающие комплексную оценку центральной гемодинамики и нагрузки давлением.

Кроме того, в группе болезни Крона в корреляционном анализе отмечена отрицательная связь между длительностью заболевания и АВІ справа ($R_s \approx -0,37$; $p < 0,05$), что может указывать на тенденцию к постепенному снижению показателей периферического артериального кровотока по мере увеличения «стажа» ВЗК. Учитывая умеренную силу корреляции, множественные сравнения и небольшое число наблюдений, этот результат также следует рассматривать как предварительный сигнал, требующий подтверждения в более крупных и однородных выборках.

Таким образом, данные по САVI и АВІ в нашей когорте не демонстрируют выраженного повышения артериальной жёсткости или клинически значимых нарушений периферического кровотока у относительно молодых пациентов с ВЗК при преобладании ремиссии и низкой активности заболевания. На фоне выявленных структурных изменений сосудистой стенки (утолщение ТКИМ, раннее ремоделирование) это позволяет предположить, что функциональные показатели

жёсткости артерий и периферической перфузии изменяются позже, на более продвинутых стадиях процесса или при более высокой воспалительной нагрузке. В этом контексте отсутствие различий по CAVI и ABI в нашем исследовании следует рассматривать не как опровержение атерогенного влияния ВЗК, а как отражение ранней стадии ремоделирования сосудистой стенки в исследованной популяции и дополнительный аргумент в пользу необходимости длительных проспективных наблюдений с многопараметрической сосудистой оценкой.

4.5. Оценка сердечно-сосудистого риска и необходимость новых подходов

В настоящем исследовании 10-летний сердечно-сосудистый риск оценивался по Фрамингемской шкале. Согласно полученным данным, медианные значения рассчитанного риска оказались низкими во всех трёх группах и статистически не различались между пациентами с болезнью Крона, язвенным колитом и лицами контрольной группы (1,54 %, 1,59 % и 1,32 % соответственно; $p=0,625$). Число пациентов с умеренным и высоким риском (>10 %) также было невелико и сопоставимо (1 пациент с БК, 2 – с ЯК, 1 – в контрольной группе; $p=0,135$). Такой результат в целом ожидаем, учитывая относительно молодой возраст включённых больных, невысокую распространённость классических факторов риска и то, что группы сознательно формировались сопоставимыми по основным клинικο-демографическим характеристикам.

Однако сопоставимость Фрамингемского риска между группами контрастирует с выявленными структурными изменениями сосудистой стенки у пациентов с ВЗК. Несмотря на сходные значения суммарного 10-летнего риска, у больных ВЗК было зафиксировано достоверное утолщение комплекса интима–медиа сонных артерий по сравнению с контрольной группой, а локальные атеросклеротические бляшки небольшой степени стеноза встречались только у пациентов с ВЗК и не регистрировались у контролей (хотя количественно различия по бляшкам не достигли статистической значимости). Таким образом, в части пациентов с ВЗК мы наблюдаем расхождение между «низким» расчётным риском

по популяционной шкале и неблагоприятным сосудистым фенотипом, характеризующимся ранним ремоделированием магистральных артерий.

Подобное несоответствие хорошо укладывается в данные литературы о хронических иммуновоспалительных заболеваниях, где традиционные шкалы стратификации (SCORE, Фрамингем, ASCVD) нередко недооценивают риск, поскольку учитывают преимущественно классические факторы (возраст, артериальное давление, липиды, курение), но не отражают вклад персистирующего системного воспаления [6, 7, 33, 34, 35, 75, 76, 77, 121]. В ревматологии этот феномен привёл к попыткам адаптации моделей риска: так, рекомендации EULAR предлагают умножать итоговый SCORE у пациентов с ревматоидным артритом на корректирующий коэффициент, отражающий дополнительный риск, связанный с аутоиммунным воспалением [115]. В британском алгоритме QRISK3 наличие ревматоидного артрита и системной красной волчанки включено как отдельные предикторы, позволяя частично скорректировать прогноз у этих категорий больных [106]. В отношении воспалительных заболеваний кишечника подобные подходы пока не реализованы, хотя накопленные эпидемиологические данные свидетельствуют о повышении частоты сердечно-сосудистых осложнений при ВЗК [5, 6, 7].

Результаты нашего исследования не позволяют предлагать готовую математическую модификацию существующих шкал, однако дают дополнительный аргумент в пользу необходимости более осторожной интерпретации популяционных моделей риска у пациентов с ВЗК. В частности, низкий Фрамингемский риск не исключает наличия ранних субклинических сосудистых изменений, выявляемых при целенаправленной визуализации (УЗ-оценка ТКИМ, поиск бляшек) и измерении функциональных параметров (CAVI, ABI). С практической точки зрения это оправдывает использование структурной и функциональной оценки сосудистого ремоделирования в качестве дополнения к стандартным шкалам стратификации риска у пациентов с ВЗК, особенно при длительном течении заболевания, наличии сопутствующих факторов риска или планировании эскалации терапии.

Перспективным направлением дальнейших исследований представляется разработка комбинированных алгоритмов, которые бы интегрировали традиционные факторы, показатели воспалительного статуса и маркеры субклинического сосудистого поражения (утолщение ТКИМ, наличие бляшек, коронарный кальций и др.), а также их последующую валидацию именно в популяции пациентов с ВЗК. Наши данные следует рассматривать как иллюстрацию того, что в этой группе больных стандартные популяционные шкалы риска могут быть недостаточны для точной стратификации, и что более широкое применение инструментальных методов визуализации сосудистой стенки потенциально способно улучшить индивидуализацию профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

4.6. Медикаментозная терапия воспалительных заболеваний кишечника и 12-месячный сердечно-сосудистый прогноз

В течение 12 месяцев наблюдения среди 94 пациентов, для которых удалось получить информацию об исходах, не было зарегистрировано ни одного случая инфаркта миокарда или инсульта; инцидентная артериальная гипертензия и назначение кардиологической терапии на срок ≥ 30 дней встречались редко и с сопоставимой частотой во всех трёх группах. С учётом молодого и среднего возраста пациентов, невысокой распространённости классических факторов риска и короткого периода наблюдения такие результаты ожидаемы и не позволяют сделать вывод о реальном отдалённом сердечно-сосудистом риске. Малое число событий и ограниченные размеры подгрупп существенно снижают статистическую мощность анализа, поэтому отсутствие различий между пациентами с ВЗК и контролем следует трактовать как следствие дизайна исследования, а не доказанное отсутствие дополнительного риска.

Анализ связи текущей медикаментозной терапии (5-аминосалицилаты, глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, биологические препараты) с показателями CAVI, ABI и ТКИМ также не выявил статистически значимых

независимых ассоциаций ни на этапе парных сравнений, ни в многофакторных моделях, скорректированных по основным клинико-демографическим и лабораторным параметрам. При этом следует учитывать, что оценивался лишь факт приёма препаратов «на момент исследования», без учёта кумулятивной экспозиции и длительности лечения, а подгруппы существенно различались по тяжести и длительности ВЗК, что создаёт выраженный конфаундинг по показанию.

Таким образом, полученные данные по 12-месячным исходам и терапии носят преимущественно описательный, гипотезо-формирующий характер и подчёркивают необходимость более длительных проспективных наблюдений с детализированным учётом лекарственной нагрузки и использованием комбинированных конечных точек, включающих как клинические события, так и динамику маркеров сосудистого ремоделирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В наше 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 САVI, АВI и популяционные шкалы.

2. Интерпретировать нормальные значения САVI, АВI и низкий риск по шкале Фрамингема у больных ВЗК с учётом данных о ТКИМ. У пациента с ВЗК сочетание нормального САVI/АВI 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСК – ацетилсалициловая кислота

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВКП – внекишечные проявления

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

кфСРПВ – каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ОСА – общая сонная артерия

ПкА – подключичная артерия

РА – ревматоидный артрит

САД – систолическое артериальное давление

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

ТКИМ – толщина комплекса интима–медиа

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗДГ БЦА – ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

ХС – холестерин

ЭКГ – электрокардиография

ЯК – язвенный колит

ABI – ankle-brachial index (лодыжечно-плечевой индекс)

ASCVD – atherosclerotic cardiovascular disease (атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание)

CAVI – cardio-ankle vascular index (кардио-лодыжечный сосудистый индекс)

ECST – European Carotid Surgery Trial (Европейское исследование каротидной хирургии)

ESC – European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)

EULAR – European League Against Rheumatism (Европейская антиревматическая лига)

ICAM – intercellular adhesion molecule (межклеточная молекула адгезии)

IL – interleukin (интерлейкин)

NET – neutrophil extracellular traps (нейтрофильные внеклеточные ловушки)

NO – nitric oxide (оксид азота)

PWV – pulse wave velocity (скорость распространения пульсовой волны)

QRISK – модель оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска QRISK

SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation (классическая система оценки 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий)

SCORE2 – Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (обновлённая модель оценки 10-летнего риска атеросклеротических сердечно-сосудистых событий с региональной калибровкой)

SHAPE – Screening for Heart Attack Prevention and Education (программа скрининга риска инфаркта миокарда)

Th – T-helper (Т-хелпер, Т-помощник)

TNF- α – tumour necrosis factor α (фактор некроза опухоли α)

VCAM – vascular cell adhesion molecule (сосудистая молекула адгезии)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // *Nature*. – 2002. – Vol. 420. – №. 6917. – P. 868–874.
2. Adawi, M. Rheumatoid arthritis and atherosclerosis / M. Adawi, S. Firas, A. Blum // *Isr. Med. Assoc. J. (ИМАЖ)*. – 2019. – Vol. 21. – №. 7. – P. 460–463.
3. Язвенный колит (K51), взрослые / Ю. А. Шелыгин, В. Т. Ивашкин, Е. А. Белоусова [и др.] // *Колопроктология*. – 2023. – Т. 22. – №. 1. – С. 10–44.
4. Болезнь Крона (K50), взрослые. Клинические рекомендации / Ю. А. Шелыгин, В. Т. Ивашкин, С. И. Ачкасов [и др.] // *Колопроктология*. – 2023. – Т. 22. – №. 3. – С. 10–49.
5. The risk of cardiovascular complications in inflammatory bowel disease / P. Czubkowski, M. Osiecki, E. Szymańska [et al.] // *Clin. Exp. Med.* – 2020. – Vol. 20. – №. 4. – P. 481–491.
6. Inflammatory bowel disease and atherosclerotic cardiovascular disease / M. Cainzos-Achirica, K. Glassner, H. S. Zawahir [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76. – №. 24. – P. 2895–2905.
7. Sun, H. H. Inflammatory bowel disease and cardiovascular disease incidence and mortality: a meta-analysis / H. H. Sun, F. Tian // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2018. – Vol. 25. – №. 15. – P. 1623–1631.
8. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis – no longer a theory / P. Libby // *Clin. Chem.* – 2021. – Vol. 67. – №. 1. – P. 131–142.
9. Chang, J. T. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases / J. T. Chang // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383. – №. 27. – P. 2652–2664.
10. Risk of acute arterial events associated with treatment of inflammatory bowel diseases: nationwide French cohort study / J. Kirchgesner, N. Nyboe Andersen, F. Carrat [et al.] // *Gut*. – 2020. – Vol. 69. – №. 5. – P. 852–858.
11. Aortic stiffening is an extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease: review of the literature and expert panel statement / L. Zanolini, D. P. Mikhailidis, R. M. Bruno [et al.] // *Angiology*. – 2020. – Vol. 71. – №. 8. – P. 689–697.

12. Миронова, О. Ю. Атеросклероз и сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / О. Ю. Миронова, М. А. Исайкина, С. А. Хасиева // *Терапевтический архив*. – 2021. – Т. 93. – №. 12. – С. 1533–1538.
13. Non-coronary atherosclerosis / A. Gallino, V. Aboyans, C. Diehm [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – №. 17. – P. 1112–1119.
14. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / G. B. D. 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – №. 9963. – P. 117–171.
15. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study / A. E. Moran, M. H. Forouzanfar, G. A. Roth [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – №. 14. – P. 1493–1501.
16. The global burden of ischemic stroke: findings of the GBD 2010 study / D. A. Bennett, R. V. Krishnamurthi, S. Barker-Collo [et al.] // *Glob. Heart*. – 2014. – Vol. 9. – №. 1. – P. 107–112.
17. Бойцов, С. А. Возможности диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца / С. А. Бойцов, С. И. Проваторов // *Терапевтический архив*. – 2023. – Т. 95. – №. 1. – С. 5–10.
18. Trends and projections of burden of ischemic heart disease in China versus other G20 countries: a comparative study based on the 2021 Global Burden of Disease database / Y. Zhang, H. Li, J. Chu [et al.] // *Glob. Heart*. – 2025. – Vol. 20. – №. 1. – P. 37.
19. The burden of ischemic stroke in Eastern Europe from 1990 to 2021 / J. Xu, S. Hou, Z. Chen [et al.] // *BMC Neurol*. – 2025. – Vol. 25. – P. 74.
20. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis / F. G. R. Fowkes, D. Rudan, I. Rudan [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382. – №. 9901. – P. 1329–1340.
21. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F. L. J. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulders [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol. 42. – №. 34. – P. 3227–3337.

22. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease / D. K. Arnett, R. S. Blumenthal, M. A. Albert [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140. – №. 11. – P. e596–e646.
23. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, А. А. Аншелес [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2023. – Т. 28. – №. 5. – С. 5452.
24. Shoaran, M. Tackling inflammation in atherosclerosis / M. Shoaran, P. Maffia // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2024. – Vol. 21. – №. 7. – P. 442.
25. The role of non-resolving inflammation in atherosclerosis / C. Kasikara, A. C. Doran, B. Cai [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2018. – Vol. 128. – №. 7. – P. 2713–2723.
26. Virchow, R. Cellular pathology / R. Virchow // *Med. Crit. Psychol. J.* – 1861. – Vol. 1. – №. 2. – P. 311–319.
27. Anitschkow, N. On experimental cholesterol steatosis and its significance in the origin of some pathological processes (пер. Mary Z. Pelias, 1913) / N. Anitschkow, S. Chalатов // *Arteriosclerosis*. – 1983. – Vol. 3. – №. 2. – P. 178–182.
28. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms / A. Ajoolahady, D. Praticò, L. Lin [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2024. – Vol. 15. – №. 11. – Art. 1–16.
29. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: innate immune system / A. Saez, B. Herrero-Fernandez, R. Gomez-Bris [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24. – №. 2. – P. 1526.
30. Knight, J. S. Lupus neutrophils: “NET” gain in understanding lupus pathogenesis / J. S. Knight, M. J. Kaplan // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 24. – №. 5. – P. 441–450.
31. Ross, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease / R. Ross // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – №. 2. – P. 115–126.
32. Hotamisligil, G. S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders / G. S. Hotamisligil // *Nature*. – 2017. – Vol. 542. – №. 7640. – P. 177–185. –

33. Exploring the pathogenesis of psoriasis complicated with atherosclerosis via microarray data analysis / W. Su, Y. Zhao, Y. Wei [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 667690. – doi: 10.3389/fimmu.2021.667690
34. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database / N. N. Mehta, R. S. Azfar, D. B. Shin [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – №. 8. – P. 1000–1006.
35. Assessing and refining myocardial infarction risk estimation among patients with human immunodeficiency virus / M. J. Feinstein, R. M. Nance, D. R. Drozd [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2017. – Vol. 2. – №. 2. – P. 155–162.
36. Perturbations in myocardial perfusion and oxygen balance in swine with multiple risk factors: a novel model of ischemia and no obstructive coronary artery disease / J. van de Wouw, O. Sorop, R. W. A. van Drie [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* – 2020. – Vol. 115. – №. 2. – Art. 21.
37. Striz, I. Cytokines of the IL-1 family: recognized targets in chronic inflammation underrated in organ transplantations / I. Striz // *Clin. Sci.* – 2017. – Vol. 131. – №. 17. – P. 2241–2256.
38. Hansson, G. K. The immune system in atherosclerosis / G. K. Hansson, A. Hermansson // *Nat. Immunol.* – 2011. – Vol. 12. – №. 3. – P. 204–212.
39. Brinkmann, V. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? / V. Brinkmann, A. Zychlinsky // *J. Cell Biol.* – 2012. – Vol. 198. – №. 5. – P. 773–783.
40. DNA is an antimicrobial component of neutrophil extracellular traps / T. W. R. Halverson, M. Wilton, K. K. H. Poon [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2015. – Vol. 11. – №. 1. – e1004593.
41. Döring, Y. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis / Y. Döring, O. Soehnlein, C. Weber // *Circ. Res.* – 2017. – Vol. 120. – №. 4. – P. 736–743.
42. Papayannopoulos, V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease / V. Papayannopoulos // *Nat. Rev. Immunol.* – 2018. – Vol. 18. – №. 2. – P. 134–147.

43. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF- κ B / A. Csiszar, M. Wang, E. G. Lakatta [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – Vol. 105. – №. 4. – P. 1333–1341.
44. Nitric oxide and atherosclerosis: an update / C. Napoli, F. de Nigris, S. Williams-Ignarro [et al.] // *Nitric Oxide.* – 2006. – Vol. 15. – №. 4. – P. 265–279.
45. Зотова, И. В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза / И. В. Зотова, Д. А. Затеищиков, Б. А. Сидоренко // *Кардиология.* – 2002. – Т. 42. – №. 4. – С. 58–67
46. Sukhovshin, R. A. Endothelium-derived nitric oxide as an antiatherogenic mechanism: implications for therapy / R. A. Sukhovshin, G. Yepuri, Y. T. Ghebremariam // *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* – 2015. – Vol. 11. – №. 3. – P. 166–171.
47. Endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis / H. Wu, M. Xu, H. Hao [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11. – №. 11. – P. 3179.
48. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease / P. M. Ridker, B. M. Everett, T. Thuren [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377. – №. 12. – P. 1119–1131.
49. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial / P. M. Ridker, J. G. MacFadyen, B. M. Everett [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391. – №. 10118. – P. 319–328.
50. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses / D. Piovani, S. Danese, L. Peyrin-Biroulet [et al.] // *Gastroenterology.* – 2019. – Vol. 157. – №. 3. – P. 647–659.e4.
51. Inflammatory bowel diseases: review of known environmental protective and risk factors involved / K. W. J. van der Sloot, M. Amini, V. Peters [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2017. – Vol. 23. – №. 9. – P. 1499–1509.
52. To, N. Systematic review with meta-analysis: the adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease / N. To, D. J. Gracie, A. C. Ford // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 43. – №. 5. – P. 549–561.

53. Multiomics to elucidate inflammatory bowel disease risk factors and pathways / M. Agrawal, K. H. Allin, F. Petralia [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2022. – Vol. 19. – №. 6. – P. 399–409.
54. Andoh, A. Alteration of the gut microbiome in inflammatory bowel disease / A. Andoh, A. Nishida // *Digestion.* – 2023. – Vol. 104. – №. 1. – P. 16–23.
55. Microbiome and metabolome features in inflammatory bowel disease via multi-omics integration analyses across cohorts / L. Ning, Y. L. Zhou, H. Sun [et al.] // *Nat. Commun.* – 2023. – Vol. 14. – №. 1. – Art. 7135.
56. Garber, A. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, etiopathogenesis, and management / A. Garber, M. Regueiro // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2019. – Vol. 21. – №. 7. – Art. 31.
57. ECCO guidelines on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease / H. Gordon, J. Burisch, P. Ellul [et al.] // *J. Crohns Colitis.* – 2024. – Vol. 18. – №. 1. – P. 1–37.
58. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort / S. R. Vavricka, L. Brun, P. Ballabeni [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106. – №. 1. – P. 110–119.
59. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study / C. N. Bernstein, J. F. Blanchard, P. Rawsthorne [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – №. 4. – P. 1116–1122.
60. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications / G. B. Rankin, H. D. Watts, C. S. Melnyk [et al.] // *Gastroenterology.* – 1979. – Vol. 77. – №. 4, Pt 2. – P. 914–920.
61. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis / J. L. Mendoza, R. Lana, C. Taxonera [et al.] // *Med. Clin. (Barc).* – 2005. – Vol. 125. – №. 8. – P. 297–300.
62. Guan, Q. A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease / Q. Guan // *J. Immunol. Res.* – 2019. – Vol. 2019. – Art. 7247238.

63. Inflammatory bowel disease and risk of osteoporotic fractures: a meta-analysis / D. F. Hidalgo, B. Boonpheng, J. Phemister [et al.] // *Cureus*. – 2019. – Vol. 11. – №. 9. – e5810.
64. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis / N. Filmann, J. Rey, S. Schneeweiss [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2014. – Vol. 20. – №. 5. – P. 936–945.
65. Миронова, О. Ю. Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы / О. Ю. Миронова, А. С. Панферов // *Терапевтический архив*. – 2022. – Т. 94. – №. 12. – С. 1349–1354.
66. The risk of extraintestinal cancer in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies / B. Lo, M. Zhao, I. Vind [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – Vol. 19. – №. 6. – P. 1117–1138.e19.
67. Risk of cancer in inflammatory bowel diseases: umbrella review and reanalysis of meta-analyses / D. Piovani, C. Hassan, A. Repici [et al.] // *Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 163. – №. 3. – P. 671–684.
68. Risk of colorectal cancer in ulcerative colitis patients: a systematic review and meta-analysis / Q. Zhou, Z. F. Shen, B. S. Wu [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2019. – Vol. 2019. – Art. 5363261.
69. Thromboembolic events in patients with inflammatory bowel disease: a comprehensive overview / D. Gala, T. Newsome, N. Roberson [et al.] // *Diseases*. – 2022. – Vol. 10. – №. 4. – P. 73.
70. The risk of venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis / K. D. Arvanitakis, A. D. Arvanitaki, C. D. Karkos [et al.] // *Ann. Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 34. – №. 5. – P. 680–690.
71. Atherosclerotic cardiovascular disease in inflammatory bowel disease: the role of chronic inflammation / S. Weissman, P. Sinh, T. I. Mehta [et al.] // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* – 2020. – Vol. 11. – №. 5. – P. 104–113.
72. Cardiovascular risk in individuals with inflammatory bowel disease / R. B. Biondi, P. S. Salmazo, S. G. Z. Bazan [et al.] // *Clin. Exp. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 13. – P. 107–113.

73. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis / S. Singh, H. Singh, E. V. Loftus [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 12. – №. 3. – P. 382–393.e1.
74. Prognosis after first-time myocardial infarction in patients with inflammatory bowel disease according to disease activity: nationwide cohort study / S. L. Kristensen, O. Ahlehoff, J. Lindhardsen [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2014. – Vol. 7. – №. 6. – P. 857–862.
75. Epidemiology, risk factors and management of cardiovascular diseases in IBD / S. Singh, I. J. Kullo, D. S. Pardi [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 12. – №. 1. – P. 26–35.
76. Inflammatory bowel disease and cardiovascular diseases / B. Chen, L. V. Collen, C. Mowat [et al.] // *Am. J. Med.* – 2022. – Vol. 135. – №. 12. – P. 1453–1460.
77. Atherosclerosis and inflammatory bowel disease – shared pathogenesis and implications for treatment / N. Kamperidis, V. Kamperidis, T. Zegkos [et al.] // *Angiology.* – 2021. – Vol. 72. – №. 4. – P. 303–314.
78. Gusev, E. Atherosclerosis and inflammation: insights from the theory of general pathological processes / E. Gusev, A. Sarapultsev // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24. – №. 9. – P. 7910.
79. Inflammatory bowel disease and atherosclerotic cardiovascular disease: JACC review topic of the week / M. Cainzos-Achirica, K. Glassner, H. S. Zawahir [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76. – №. 24. – P. 2895–2905.
80. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force / J. H. Stein, C. E. Korcarz, R. T. Hurst [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 21. – №. 2. – P. 93–111.
81. Touboul, P. J. Intima-media thickness of carotid arteries / P. J. Touboul // *Front. Neurol. Neurosci.* – 2015. – Vol. 36. – P. 31–39.

82. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis / M. W. Lorenz, H. S. Markus, M. L. Bots [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – №. 4. – P. 459–467.
83. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – №. 21. – P. 2588–2605.
84. Arterial stiffness and cardiovascular risk in hypertension / P. Boutouyrie, P. Chowienczyk, J. D. Humphrey [et al.] // *Circ. Res.* – 2021. – Vol. 128. – №. 7. – P. 864–886.
85. Ziemann, S. J. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness / S. J. Ziemann, V. Melenovsky, D. A. Kass // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – №. 5. – P. 932–945.
86. Lakatta, E. G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises / E. G. Lakatta // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – №. 3. – P. 490–497.
87. Arterial stiffness assessment by pulse wave velocity in patients with metabolic syndrome and its components: is it a useful tool in clinical practice? / M. Starzak, A. Stanek, G. K. Jakubiak [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2022. – Vol. 19. – №. 16. – P. 10368.
88. Goldsmith, D. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? / D. Goldsmith, E. Ritz, A. Covic // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – №. 4. – P. 1315–1333.
89. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels / T. J. Wang, M. G. Larson, D. Levy [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – №. 5. – P. 594–600.
90. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study / R. Asmar, J. Topouchian, B. Pannier [et al.] // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. – №. 4. – P. 813–818.

91. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement / A. Yamashina, H. Tomiyama, K. Takeda [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2002. – Vol. 25. – №. 3. – P. 359–364.
92. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives / K. Shirai, N. Hiruta, M. Song [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2011. – Vol. 18. – №. 11. – P. 924–938.
93. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – №. 2. – P. 255–323.
94. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жёсткости в клинической практике / Е. Л. Школьник, Ю. В. Котовская, В. А. Милягин [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2016. – Т. 15. – №. 2. – С. 4–19.
95. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R. M. Conroy, K. Pyörälä, A. P. Fitzgerald [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – №. 11. – P. 987–1003.
96. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? / M. T. Cooney, A. Dudina, R. D’Agostino [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122. – №. 3. – P. 300–310.
97. Antoniadou, C. ESC CVD prevention guidelines 2021: improvements, controversies, and opportunities / C. Antoniadou, H. W. West // *Cardiovasc. Res.* – 2022. – Vol. 118. – №. 2. – P. e17–e19.
98. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol. 42. – №. 25. – P. 2439–2454.
99. Performance of the Framingham risk models and pooled cohort equations for predicting 10-year risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / J. A. Damen, R. Pajouheshnia, P. Heus [et al.] // *BMC Med.* – 2019. – Vol. 17. – №. 1. – P. 109.

100. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study / R. B. D'Agostino, R. S. Vasan, M. J. Pencina [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – №. 6. – P. 743–753.
101. Andrus, B. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk / B. Andrus, D. Laccaille // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – №. 25, Pt A. – P. 2886.
102. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations / P. Muntner, L. D. Colantonio, M. Cushman [et al.] // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311. – №. 14. – P. 1406–1415.
103. SHAPE Task Force. The first SHAPE (Screening for Heart Attack Prevention and Education) guideline / M. Naghavi, E. Falk, H. S. Hecht [et al.] // *Crit. Pathw. Cardiol.* – 2006. – Vol. 5. – №. 4. – P. 187–190.
104. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study / H. C. Hippisley-Cox, C. Coupland, V. Vinogradova [et al.] // *BMJ*. – 2007. – Vol. 335. – №. 7611. – Art. 136.
105. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2 / H. C. Hippisley-Cox, C. Coupland, V. Vinogradova [et al.] // *BMJ*. – 2008. – Vol. 336. – №. 7659. – Art. 1475.
106. Hippisley-Cox, H. C. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study / H. C. Hippisley-Cox, C. Coupland, B. Brindle // *BMJ*. – 2017. – Vol. 357. – Art. j2099.
107. Cardiovascular risk profiles in patients with inflammatory bowel disease differ from matched controls from the general population / J. A. M. Sleutjes, C. J. van der Woude, P. J. P. Verploegh [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2023. – Vol. 30. – №. 15. – P. 1615–1622.
108. Влияние псориаза на сердечно-сосудистый риск / О. А. Кузьмина, О. Ю. Миронова, А. А. Лепехова [и др.] // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2023. – Т. 26. – №. 5. – С. 465–475.
109. Кондратьева, Ю. С. Оценка факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с псориазом / Ю. С. Кондратьева, С. Н. Шаньшин, А. А.

- Ведлер // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15. – №. 4. – С. 36–40.
110. Exploring the pathogenesis of psoriasis complicated with atherosclerosis via microarray data analysis / W. Su, Y. Zhao, Y. Wei [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 667690.
111. Crosstalk between inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: is there a common basis? / M. C. Sircana, G. L. Erre, F. Castagna [et al.] // *Life (Basel)*. – 2024. – Vol. 14. – №. 6. – P. 716.
112. SCORE2 assessment in the calculation of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis / I. Ferraz-Amaro, A. Corrales, B. Atienza-Mateo [et al.] // *Diagnostics*. – 2021. – Vol. 11. – №. 12. – P. 2363.
113. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: considerations on assessment and management / P. Anyfanti, A. Ainatzoglou, E. Angeloudi [et al.] // *Mediterr. J. Rheumatol.* – 2024. – Vol. 35. – №. 3. – P. 402–410.
114. Евгеньева, М. Е. Кардиоваскулярный риск у больных ревматоидным артритом / М. Е. Евгеньева // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2011. – Т. 16. – №. 4. – С. 52–57.
115. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update / R. Agca, S. C. Heslinga, S. Rollefstad [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76. – №. 1. – P. 17–28.
116. Assessment of the risk of developing cardiovascular diseases on the SCORE-2 and SCORE 2-OP scale in patients with arterial hypertension using software tools / M. V. Derevyanchenko, V. V. Fedotov, M. Yu. Shaposhnikova [et al.] // *Therapy*. – 2022. – №. 3. – P. 67–71.
117. Pourhoseingholi, M. A. How to control confounding effects by statistical analysis / M. A. Pourhoseingholi, A. R. Baghestani, M. Vahedi // *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench.* – 2012. – Vol. 5. – №. 2. – P. 79–83.

118. Язвенный колит и сердечно-сосудистые заболевания. Клинический пример / М. А. Исайкина, Г. О. Исаев, Е. С. Пятигорец [и др.] // Системные гипертензии. – 2023. – Т. 19. – №. 4. – С. 53–57.
119. Neutrophils at the crossroads of inflammatory bowel disease and atherosclerosis: a state-of-the-art review / V. Genkel, Y. Zaripova, A. Kuznetsova [et al.] // Cells. – 2025. – Vol. 14. – №. 10. – Art. 738.
120. Воспалительные заболевания кишечника и ранний атеросклероз: данные оригинального когортного исследования / Г. О. Исаев, О. Ю. Трушина, М. А. Исайкина [и др.] // Consilium Medicum. – 2025. – Т. 27. – №. 5. – С. 279–285.
121. Management of atherosclerotic cardiovascular risk in inflammatory bowel disease: current perspectives / W. Masson, G. Fernández-Villar, S. Martinez-Elhelou [et al.] // Adv. Ther. – 2025. – Vol. 42. – №. 5. – P. 2118–2134.
122. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011): an update on behalf of the Advisory Board of the 3rd, 4th and 5th Watching the Risk Symposia / P. J. Touboul, M. G. Hennerici, S. Meairs [et al.] // Cerebrovasc. Dis. – 2012. – Vol. 34. – №. 4. – P. 290–296.
123. Paraskevas, K. I. Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) study: what have we learned from it? / K. I. Paraskevas, A. N. Nicolaides, S. K. Kakkos // Ann. Transl. Med. – 2020. – Vol. 8. – №. 19. – P. 1271.
124. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis – Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference / E. G. Grant, C. B. Benson, G. L. Moneta [et al.] // Radiology. – 2003. – Vol. 229. – №. 2. – P. 340–346.
125. E. Theocharidou, T. D. Gossios, T. Griva [et al.] Is there an association between inflammatory bowel diseases and carotid intima-media thickness? Preliminary data // Angiology. – 2014. – Vol. 65. – №. 6. – P. 543–550.
126. Sinh, P. Cardiovascular comorbidities and inflammatory bowel disease: causes and consequences / P. Sinh, R. K. Cross // Gastroenterol. Hepatol. – 2024. – Vol. 20. – №. 4. – P. 204–215.
127. Miyoshi, T. Assessment of arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index / T. Miyoshi, H. Ito // Pulse. – 2016. – Vol. 4. – №. 1. – P. 11–23.

128. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI) / K. Shirai, J. Utino, K. Otsuka [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2006. – Vol. 13. – №. 2. – P. 101–107.
129. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline) / T. W. Rooke, A. T. Hirsch, S. Misra [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58. – №. 19. – P. 2020–2045.
130. Pencina, M. J. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond / M. J. Pencina, R. B. D’Agostino, R. S. Vasan // *Stat. Med.* – 2008. – Vol. 27. – №. 2. – P. 157–172.
131. Влияние воспалительных заболеваний кишечника на риск атеросклероза: оценка по данным ультразвуковой визуализации и сфигмометрии / Г. О. Исаев, О. Ю. Трушина, М. А. Исайкина [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2025. – Т. 97. – №. 1. – С. 29–34.
132. Влияние воспалительных заболеваний кишечника на развитие атеросклероза и сердечно-сосудистый риск / Г. О. Исаев, О. Ю. Трушина, М. А. Исайкина [и др.] // *Евразийский кардиологический журнал.* – 2025. – № 2. – С. 58–64.
133. Inflammatory bowel disease and cardiac function: a systematic review of literature with meta-analysis / C. A. Soares, J. G. Fiuza, C. A. M. Rodrigues [et al.] // *Ther. Adv. Gastroenterol.* – 2024. – Vol. 17. – Art. 17562848241299534.
134. Inflammatory bowel disease patients have an increased risk of acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis / A. Zaka, N. Mridha, D. Subhaharan [et al.] // *Open Heart.* – 2023. – Vol. 10. – №. 2. – e002483.
135. Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease / A. Attiq, S. Afzal, W. Ahmad [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2024. – Vol. 966. – Art. 176338.
136. Increased carotid intima-media thickness in patients with inflammatory bowel disease / A. Papa, A. Santoliquido, S. Danese [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22. – №. 9. – P. 839–846.
137. Хлынова, О. В. Состояние эндотелия при воспалительных заболеваниях кишечника и артериальной гипертензии / О. В. Хлынова, Е. А. Степина (Алексеева), Е. А. Кузнецова // *Клиническая медицина.* – 2018. – Т. 96. – №. 11. – С. 1008–1013.

138. Is inflammatory bowel disease a risk factor for early atherosclerosis? / N. Dagi, O. K. Poyrazoglu, A. F. Dagi [et al.] // *Angiology*. – 2010. – Vol. 61. – №. 2. – P. 198–204.