

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-112-120>

## Системное воспаление и кардиоваскулярные риски у больных воспалительными заболеваниями кишечника: что необходимо учитывать?

Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

**Для цитирования:** Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А. Системное воспаление и кардиоваскулярные риски у больных воспалительными заболеваниями кишечника: что необходимо учитывать? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;190(6): 112–120. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-112-120

✉ Для переписки:

**Бикбавова Галия Равильевна**  
galiya1976@mail.ru

**Бикбавова Галия Равильевна**, кафедра госпитальной терапии, эндокринологии, доцент, к.м.н.

**Ливзан Мария Анатольевна**, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, профессор, д.м.н.

### Резюме

Несмотря на продолжающийся рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), наблюдается увеличение продолжительности жизни у больных язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК), что связывают с применением современных методов лечения. Лечение ВЗК стало более эффективным благодаря появлению биологических методов терапии, расширению доступа к специализированной помощи и подходу «treat to target». Однако, с увеличением продолжительности жизни больных ВЗК происходит и рост числа лиц с коморбидностью, в первую очередь с сочетанием ВЗК с кардиоваскулярной патологией. Факторы окружающей среды приводят к изменению разнообразия и плотности заселения микробиоты кишечника, нарушению его барьерной функции, иммунной дисрегуляции и развитию хронических воспалительных заболеваний и атеросклероза. При ВЗК повышается уровень провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка и гомоцистеина, что приводит к дисфункции эндотелия и атеросклерозу. Кроме того, воспалительные процессы при ВЗК способствуют гиперкоагуляции, которая имеет место как в возникновении тромбозомболических осложнений, так и в патогенезе самого заболевания. Предполагают, что медикаментозная патогенетическая терапия ВЗК также связана с риском сердечно-сосудистых заболеваний. В представленном обзоре мы систематизируем имеющиеся данные в отношении рисков кардиоваскулярных заболеваний у больных ВЗК. Поиск литературы, содержащей информацию о соответствующих исследованиях, проводился в системах PubMed и Google Scholar по ключевым словам: воспалительные заболевания кишечника, сердечно-сосудистые заболевания, воспаление, атеросклероз.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, кардиоваскулярные риски, атеросклероз

*Публикация подготовлена ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России за счет финансирования по Гранту Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-2558.2020.7) (соглашение № 075–15–2020–036 от 17 марта 2020 года) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-112-120>



# Cardiovascular risks in patients with inflammatory bowel disease: what should be taken into account?

G. R. Bickavova, M. A. Livzan

Federal State Educational Establishment of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 12 Lenina street, 644099 Omsk, Russia

**For citation:** Bickavova G. R., Livzan M. A. Cardiovascular risks in patients with inflammatory bowel disease: what should be taken into account? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;190(6): 112–120. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-112-120

**Galiya R. Bickavova**, Department of Hospital Therapy, Endocrinology, Associate Professor, PhD in Medical sciences

**Maria A. Livzan**, Rector, Head of the Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases, Professor, MD.

✉ *Corresponding author:*

**Galiya R. Bickavova**  
galiya1976@mail.ru

## Summary

In recent years, there has been a steady increase in the incidence of inflammatory bowel disease (IBD) worldwide. Treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease has become more effective thanks to the emergence of biological therapies, increased access to specialized care and a "treat to target" approach. However, with an increase in the life expectancy of patients with IBD, there is an increase in the number of persons with comorbidity, primarily with a combination of IBD with cardiovascular pathology. Environmental factors lead to a change in the diversity and density of colonization of the intestinal microbiota, a violation of its barrier function, immune dysregulation, which in turn leads to the development of chronic inflammatory diseases and atherosclerosis. Levels of proinflammatory cytokines, C-reactive protein, and homocysteine increase in IBD, leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis. In addition, inflammatory processes in IBD promote hypercoagulation, which occurs both in the thromboembolic complications and in the pathogenesis of the disease itself. It has been suggested that medical pathogenetic therapy for IBD is also associated with the risk of cardiovascular disease. In this review, we systematize the available data on the risks of cardiovascular diseases in patients with IBD. A literature search containing information on relevant studies was carried out in PubMed and Google Scholar systems with the keywords: inflammatory bowel disease, cardiovascular disease, inflammation, atherosclerosis.

**Keywords:** inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, cardiovascular risks, atherosclerosis

*The publication was prepared by the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia through funding under the Grant of the President of the Russian Federation for state support of leading scientific schools (NSh-2558.2020.7) (agreement No. 075–15–2020–036 of March 17, 2020) "Development technologies of health preservation of a comorbid gastroenterological patient on the basis of adherence control".*

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

## Введение

В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) во всем мире [1]: число больных в период с 1990 по 2017 год увеличилось с 3,7 до более чем 6,8 миллионов человек [2]. Высокая распространенность ВЗК наблюдается преимущественно в индустриально развитых странах Европы и Северной Америки. В США в настоящее время более 3 миллионов человек страдают болезнью Крона (БК) или язвенным колитом (ЯК) и ежегодно диагностируется до 70 000 новых случаев заболевания [3]. За последние 30 лет распространенность ВЗК увеличилась и в развивающихся странах, включая Африку, Азию и Южную Америку [2]. Несмотря на продолжающийся рост

заболеваемости ЯК и БК, наблюдается снижение смертности больных ВЗК, что связывают с применением современных методов лечения. Лечение ВЗК стало более эффективным благодаря появлению биологических методов терапии, расширению доступа к специализированной помощи и подходу «treat to target», т.е. «лечение до цели» в контексте индивидуальных потребностей пациента [4]. Исследования демонстрируют, что больные ЯК имеют показатели смертности, аналогичные или лишь немногим выше, чем уровень смертности в общей популяции [5]. Согласно исследованию Kuenzig M. E. с соавт. продолжительность жизни у больных с ВЗК в период с 1996 года по 2011 год увеличилась (женщины: с 75,5 до 78,4 года, разли-

ца: 2,9 года; мужчины: с 72,2 до 75,5 года, разница: 3,2 года) [6]. Однако, с увеличением продолжительности жизни больных ВЗК происходит и рост числа лиц с коморбидностью, в первую очередь с сочетанием ВЗК с кардиоваскулярной патологией. Коморбидность у больных ВЗК может быть случайной, т.е. несколько заболеваний могут возникать у одного пациента самостоятельно без каких-либо патологических ассоциаций между ними. Однако более часто болезни сочетаются

и между ними имеются взаимосвязи, многие из которых подтверждаются результатами исследований [7]. Учитывая современные тенденции увеличения продолжительности жизни больных ЯК и БК, исследование риска возникновения атеротромботических событий у больных ВЗК требует подробного изучения. В представленном обзоре мы систематизируем имеющиеся данные в отношении рисков кардиоваскулярных заболеваний у больных ВЗК.

## Эпидемиология сочетания ВЗК с сердечно-сосудистой патологией

Повышенная частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) была продемонстрирована у больных с аутоиммунной патологией, а именно ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз [8, 9, 10]. Известно, что наличие таких традиционных факторов кардиоваскулярного риска как курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и ожирение предрасполагает к развитию ишемической болезни сердца (ИБС). Несмотря на то, что у больных ВЗК не отмечается высокой частоты встречаемости указанных факторов, тем не менее было продемонстрировано, что ВЗК ассоциированы с повышенным риском развития ИБС [11], особенно больные ЯК женского

пола в возрасте 30–34 лет [12]. Метаанализ десяти исследований с включением 155970 больных ВЗК также выявил повышенную распространенность ИБС у больных ВЗК женского пола и у больных обоих полов в молодом возрасте по сравнению с сопоставимой контрольной группой [13]. Ряд исследований демонстрируют противоположные результаты, а именно отсутствие повышенного риска острого коронарного синдрома (ОКС) у лиц, страдающих БК и ЯК с поправкой на традиционные факторы риска [14, 15]. И наконец, существует третья точка зрения – «защитный» эффект ВЗК и более низкая смертность от ССЗ у тех пациентов, которые имеют сочетание ВЗК и ССЗ [16].

## Современный взгляд на патогенез ВЗК

Этиология ВЗК до сих пор неизвестна. Основной теорией патогенеза ВЗК считается нарушение иммунорегуляции и активация иммунного ответа по отношению к антигенам собственной кишечной микрофлоры у генетически предрасположенных лиц под воздействием определенных факторов внешней среды [17]. Современный образ жизни людей оказывают влияние на микробный пейзаж кишечника. Совокупность факторов агрессии: нарушение состава кишечной микробной композиции, наличие агрессивных кишечных метаболитов приводит к нарушению проницаемости слизистой оболочки кишки, нарушается ее барьерная функция. Посредством дефектов слизистой оболочки в более глубокие слои стенки кишки мо-

гут проникать пищевые и бактериальные агенты, которые стимулируют развитие воспалительных и иммунных реакций [18]. Исследования демонстрируют, чтоотягощенный семейный анамнез отмечается у 8–12% больных, причем при БК чаще, чем при ЯК [19].

Ни один из указанных компонентов этиологии и патогенеза сам по себе не может вызвать дебют ВЗК и лишь сочетание влияния факторов внешней среды с генетической предрасположенностью, изменениями количественного и качественного состава кишечной микрофлоры, нарушение барьерной функции кишечника, изменение кишечной проницаемости влияет на их возникновение.

## Современный взгляд на патогенез атеросклероза

В основе атерогенеза лежит депонирование холестерина в стенке артериальных сосудов, что сопровождается пролиферацией гладкомышечных клеток и разрастанием соединительной ткани. Это постепенно приводит к развитию атеросклеротической бляшки. Помимо этого, в атерогенезе принимают участие и воспалительные процессы [20]. Связь атеросклероза с воспалением стала предметом дискуссии более 150 лет назад. Рудольф Вирхов предположил, что атеросклеротические изменения вызываются процессами в сосудистой стенке, и важную роль в их возникновении играет воспаление. Лишь с появлением современных методов инструментальной и лабораторной

диагностики связь воспаления и атеросклероза стала изучаться более детально [21]. И воспаление, и атеросклероз определяются одними и теми же клетками соединительной ткани: клетками эндотелия, гладких мышц, фибробластами и макрофагами, нейтрофилами, тромбоцитами и в меньшей степени Т- и В-лимфоцитами. Хемокины и молекулы адгезии лейкоцитов и эндотелия способствуют накоплению макрофагов, лимфоцитов и их активации. Макрофаги повышают экспрессию рецепторов, которые опосредуют захват холестерина, что приводит к образованию «пенистых клеток». Рецепторы передают внутриклеточные активирующие сигналы, которые приводят к высвобождению

цитокинов, протеаз и других воспалительных молекул. Лимфоциты также участвуют в атерогенезе. Они способствуют поддержанию воспаления и росту атеросклеротической бляшки [22]. К настоящему времени доказано, что на разных этапах атерогенеза существенная роль отводится иммунным процессам, которые обусловлены эффектами различных медиаторов – фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), иммуноглобулинов М и G (IgM, IgG), антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), сосудистым эндотелиальным фактором роста, ИЛ-1 [23]. Такие воспалительные маркеры, как высокочувствительный тест на С-реактивный белок (СРБ) и уровень интерлейкина-6 (IL-6) – индикаторы воспаления и, вероятно, факторы риска будущих сердечно-сосудистых событий наряду с уровнями холестерина, липопротеинов низкой или высокой плотности [24]. Исследования демонстрируют, что повышение СРБ ассоциировано с атеросклерозом и прогнозирует риск развития сердечно-сосудистых событий [25, 26]. Современные руководства Американского колледжа кардиологов рассматривают повышенный уровень высокочувствительного СРБ ( $\geq 2,0$  мг/л) в качестве фактора, повышающего риск ССЗ и рекомендуют использовать его для стратификации степени риска сердечно-сосудистых событий [27]. Не только уровень, но и продолжительность экспозиции высокочувствительного СРБ оказывает влияние на возникновение ССЗ и у людей с более высокими значениями СРБ риск был значимо выше [28]. В 1999 году опубликованы результаты исследования Брунеко [29], в котором основное внимание было уделено значению бактериального эндотоксина, который проявляет проатерогенные свойства. Риск развития атеросклероза и ССЗ, связанный с высоким содержанием эндотоксина, был более выражен у пациентов с хроническими инфекциями и у курящих. Таким образом, было продемонстрировано,

что эндотоксемия – потенциальный фактор риска развития атеросклероза и представляет собой звено патофизиологической цепи курения, хронической инфекции и атеросклероза.

Известно, что дисбиоз встречается у 90% больных с ССЗ [30]. Одни из первых работ, породивших интерес к изучению роли микробиоты в развитии сердечно-сосудистой патологии, определили связь между дисбиозом ротовой полости и развитием атеросклеротических бляшек. De Stefano с соавт. продемонстрировали четырехкратное повышение риска развития атеросклеротических бляшек в группе пациентов с периодонтитом в результате 14-летнего исследования 9760 участников в возрасте 25–74 лет [31]. На состав и/или функцию микробиома кишечника влияют почти все основные факторы риска ССЗ, включая старение, ожирение, малоподвижный образ жизни и определенные режимы питания [32]. Нарушение гармоничного баланса разнообразия и плотности заселения микробиоты кишечника приводит к увеличению числа условно-патогенной и патогенной микрофлоры, нарушению барьерной функции кишечника и иммунной дисрегуляции. Бактериальные и вирусные компоненты комменсальной и патогенной флоры являются ключевыми регуляторами продукции цитокинов и дифференцировки цитокинпродуцирующих клеток. Диета, стресс, применение антибактериальных препаратов приводит к изменению микробиоты кишечника, что в свою очередь приводит к развитию хронических воспалительных заболеваний и атеросклероза. Вклад микробиоты в образование атеросклеротических бляшек на сегодняшний день объясняется не столько изменением уровня липидов, сколько сигнальным путем триметиламин-N-оксида (ТМАО). Уровень ТМАО в плазме коррелирует с определенными видами бактерий: чаще всего он повышен при энтеротипе II, в меньшей же степени – при энтеротипе I [33].

## Кардиоваскулярные риски у больных ВЗК

Дисфункция эндотелия и изменения липидного профиля у больных ВЗК предрасполагают к атеросклеротическим изменениям [34,35]. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий – это известный маркер атеросклероза. В исследовании S. I. Van Leuven с соавт. продемонстрировано [36], что у больных ВЗК толщина комплекса интима-медиа увеличивается, по сравнению с контрольной группой. Данные эпидемиологических исследований демонстрируют, что при воспалении содержание липопротеидов высокой плотности снижается, что в свою очередь приводит к повышенному риску ИБС. В ретроспективном анализе [37] охватившем период с 2000 по 2007 год выявлено, что не принимающие статины больные ВЗК ( $n=393$ , из них 188-БК, 205-ЯК) имели низкий уровень липопротеидов высокой плотности и высокий уровень липопротеидов низкой плотности. Таким образом, ученые пришли к выводу, что назначение статинов больным ВЗК вполне оправдано. В другом исследовании продемонстрировано, что прием

статинов уменьшает уровень СРБ и ингибирует атерогенез [38].

При ВЗК повышается уровень провоспалительных цитокинов, которые не только являются медиаторами воспаления, но и играют важную роль в процессе атерогенеза. Отмечается устойчивая взаимосвязь показателей повреждения эндотелия с нарушением свертывания крови, процессами атерогенеза и уровнем фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [39]. Исследования показали, что ингибирование ФНО- $\alpha$  инфликсимабом связано с улучшением функции эндотелия у пациентов с БК [40]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста и интерлейкин-6 (IL-6) также являются провоспалительными медиаторами и определяются в высоком титре у больных ВЗК в сыворотке крови. Предполагают, что они принимают участие в атерогенезе через дисфункцию эндотелия [41]. В исследованиях было продемонстрировано, что у больных ЯК степень выраженности эндотелиальной дисфункции коррелирует со степенью тяжести

заболевания [42]. Больные ВЗК имеют повышенный шанс тромбоэмболических осложнений, особенно в период высокой активности заболевания [43].

Предполагают, что Толл-подобные рецепторы-2 (TLR-2) и TLR-4 – связующее звено ВЗК и ССЗ. Влияние микробных метаболитов на атерогенез при ВЗК опосредуется через TLR-2 и TLR-4, повышение экспрессии которых усиливает атеросклероз, а ингибирование, напротив, ослабляет [44]. Основная функция TLR заключается в распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов. Исследования демонстрируют, что TLR являются одними из ключевых составляющих иммуновоспалительного процесса при атеросклерозе [45]. V. Lam с соавт. продемонстрировали, что лечение антибактериальными препаратами ассоциировано со снижением частоты инфаркта миокарда [46].

Ретроспективное когортное исследование в клинике Майо выявило двукратное увеличение частоты сердечной недостаточности у пациентов с ВЗК по сравнению с контрольной группой [47]. Наибольший риск развития сердечной недостаточности наблюдался у женщин с высокой активностью ЯК, диагностированным после 40 лет. В крупном ретроспективном датском когортном исследовании больные ВЗК имели повышенный риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению с контрольной группой без ВЗК [48].

ВЗК ассоциированы с гиперкоагуляцией [49]. Возвращаясь к патогенезу ВЗК необходимо отметить, что воспаление и свертывание – взаимозависимые процессы, которые могут формировать порочный круг, в котором каждый процесс распространяет и усиливает другой. Таким образом, воспалительные процессы могут способство-

вать патологической гиперкоагуляции, которая, в свою очередь, может поддерживать воспаление. Гиперкоагуляция является характерной особенностью при ВЗК, которая имеет место как в возникновении тромбоэмболических осложнений, так и в патогенезе самой болезни. Данный феномен связывают с тромбоцитозом, повышенным уровнем факторов свертывания V, VIII, фибриногена, приобретенным дефицитом антитромбина III [50, 51, 52]. Исследования подтверждают связь венозной тромбоэмболии и ВЗК [53]. У больных ВЗК риск венозной тромбоэмболии в 2–3 раза выше, чем в общей популяции, причем риск особенно высок во время атаки заболевания, поскольку воспаление нарушает баланс сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звена гемостаза и приводит к гипофибринолизу при ВЗК [54]. У пациентов с ВЗК повышен сывороточный уровень гомоцистеина, продукта метаболизма метионина [55]. У больных ВЗК отмечается повышенная частота тромбоэмболий, что связывают с длительным воспалением, гиперкоагуляцией и активацией тромбоцитов [56]. Низкий уровень такого фактора риска тромбозов как витамин B6 в сочетании с повышенным содержанием маркеров острой фазы воспаления дают еще более высокие риски тромбообразования при ВЗК [57]. Повышенный уровень гомоцистеина в сочетании с нарушением всасывания витаминов группы B, как следствие синдрома мальабсорбции, приводит к более высокому риску тромбозов [58]. Известно, что гипергомоцистеинемия приводит к эндотелиальной дисфункции и осуществляется через следующий механизм: гомоцистеин генерирует продукты окислительного стресса, которые ингибируют сосудорасширяющие эффекты оксида азота и стимулируют высвобождение воспалительных цитокинов, что приводит к дисфункции эндотелия [59].

## Медикаментозное лечение ВЗК и кардиоваскулярные риски

Медикаментозное лечение ВЗК включает пять основных классов препаратов: аминосалицилаты, глюкокортикостероиды (ГКС), иммунодепрессанты (азатиоприн, меркаптопурин, метотрексат), циклоспорин, препараты биологической терапии. 5-аминосалициловая кислота (5-АСК) и ее производные представляют собой один из наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов в лечении ВЗК. Миокардит и перикардит относится к числу побочных эффектов этой группы лекарственных средств. Побочные эффекты объясняются следующими возможными механизмами: прямое цитотоксическое действие, реакциями гиперчувствительности, иммуноглобулин Е-опосредованной аллергической реакцией и аутоиммунным ответом. При диагностировании миокардита и перикардита у больных ВЗК, в первую очередь необходимо отменить прием препаратов из группы 5-АСК, а если проявления не купируются, назначают кортикостероиды и анализируют возможные причины их появления. Прием альтернативного препарата данной группы возобновляется только после того, как пациент будет гемодинамически стабилен и только под медицин-

ским наблюдением в стационаре из-за возможного рецидива. Помимо этого, у больных ВЗК на фоне приема месалазина может появиться синусовая брадикардия [60].

Обсуждаются кардиоваскулярные эффекты системной ГКС терапии, поскольку прием ГКС ассоциируется с артериальной гипертензией, атерогенезом, увеличением риска острого коронарного синдрома, нарушением обмена глюкозы и инсулина, увеличением массы тела [61]. Профилактические меры по снижению частоты побочных эффектов на фоне приема ГКС включают контроль гликемии, электролитов, соблюдение диеты с низким потреблением соли и сахара и при необходимости назначение антигипертензивной терапии. В некоторых исследованиях сообщается о том, что за счет противовоспалительных и иммуносупрессивных эффектов ГКС снижают атеросклеротические и сосудистые повреждения при хронических воспалительных заболеваниях [62]. В метаанализе, проведенном в Объединенном Королевстве периода с 1998 по 2017 года с включением 87794 пациентов с аутоиммунной патологией, в том числе ВЗК, было продемонстрировано,



**Рисунок 1.**  
Предполагаемые механизмы развития сердечно-сосудистой патологии у больных ВЗК.

Факторы окружающей среды, такие как «западный образ жизни и питания», психологический стресс, применение антибактериальных препаратов и др. приводят к изменению баланса разнообразия и плотности заселения микробиоты кишечника, нарушению его барьерной функции, иммунной дисрегуляции, что в свою очередь приводит к развитию хронических воспалительных заболеваний и атеросклероза. У больных ВЗК отмечается устойчивая взаимосвязь между экспрессией провоспалительных

цитокинов, показателей дисфункции эндотелия, нарушением свертывания крови с процессами атерогенеза. Воспалительные процессы при ВЗК способствуют гиперкоагуляции, которая имеет место как в возникновении тромбоэмболических осложнений, так и в патогенезе самого заболевания. Предполагают, что медикаментозная терапия ВЗК также связана с риском сердечно-сосудистых заболеваний, что подчеркивает важность регулярного мониторинга кардиоваскулярного риска.

что даже низкие дозы ГКС (5 мг и менее) связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, что подчеркивает важность регулярного мониторинга кардиоваскулярного риска и использование первичной профилактики при назначении ГКС [63].

К редко встречающимся побочным эффектам азатиоприна относится фибрилляция предсердий, удлинение интервала QT, стенокардия, артериальная гипертензия, венозный тромбоз и кардиогенный шок [64].

Биологические молекулы связаны с повышенным аритмогенным риском: наджелудочковой тахикардией, фибрилляцией предсердий, желудочковой тахикардией, брадиаритмиями и нарушениями проводимости [65]. Помимо аритмогенных рисков побочные эффекты биологических препаратов включают как снижение, так и повышение цифр артериального давления, ОКС, дислипидемию и прогрессирование сердечной недостаточности. Необходимо помнить, что важным противопоказанием к инфликсимабу является выраженная сердечная недостаточность [66]. В метаанализе 29 исследований с включением пациентов с различ-

ными иммунноопосредованными заболеваниями, получающих лечение тофацитинибом в дозе 5 мг и 10 мг продемонстрировано, что терапия тофацитинибом не увеличивала вероятность развития сердечно-сосудистой патологии. Более того двукратный прием 10 мг тофацитиниба, по-видимому, снижал риск общей и сердечно-сосудистой смертности, за исключением венозной тромбоэмболии, по сравнению с режимом приема препарата 5 мг один раз в сутки [67].

Связь между ишемией кишечника (включая острую/хроническую брыжеечную ишемию и ишемический колит) и ВЗК в настоящее время недостаточно изучена. Популяционное исследование случай – контроль, проведенное в Великобритании в 2011 году [68], продемонстрировало, что из 71 случаев ишемии кишечника, только у одного пациента имелась ишемия кишечника и ВЗК, что соответствовало незначительному риску. В США, напротив, согласно общенациональной стационарной выборке, выявлена значимая ассоциация ВЗК и брыжеечной ишемией, причем молодые женщины с ЯК в возрастной группе от 18 до 39 лет имели наиболее высокий риск [69].

## Заключение

ССЗ у больных ВЗК встречаются с более высокой частотой, чем в общей популяции и связаны с системным воспалением, изменением кишечной проницаемости, качественным и количественным составом микробиоты кишечника, лекарственной токсичностью. Высказывается предположение, что эндотоксины и бактериальные липополисахариды, продуцируемые кишечной микрофлорой, посредством дефектов слизистой оболочки проникают в более глубокие слои стенки кишки, стимулируют развитие воспалительных и иммунных реакций и атеросклероза.

Системное воспаление у больных ВЗК приводит к окислительному стрессу и повышению экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 (рисунок 1).

Ранняя диагностика сердечно-сосудистой патологии у больных ЯК и БК профилирует развитие осложнений. Среди основных профилактических мероприятий наиболее важными являются поддержание ремиссии ВЗК, регулярное обследование, включающее проведение электрокардиографии, эхокардиографии, а также своевременное назначение соответствующего лечения.

## Литература | References

- Ramos G., Papadakis K. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin. Proc.*, 2019, vol. 94, no. 1, pp. 155–165. doi:10.1016/j.mayocp.2018.09.013
- The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, vol. 5, no. 1, pp. 17–30. doi:10.1016/S2468-1253(19)30333-4
- Dahlhamer J. M., Zammitti E. P., Ward B. W., Wheaton A. G., Croft J. B. Prevalence of inflammatory bowel disease among adults aged  $\geq 18$  years – United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016, vol. 65, no. 42, pp. 1166–1169. doi:10.15585/mmwr.mm6542a3
- Turner D., Ricciuto A., Lewis A., et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*, 2021, vol. 160, no. 5, pp. 1570–1583. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.031
- Manninen P., Karvonen A. L., Huhtala H., et al. Mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease. A population-based study in Finland. *J Crohns Colitis*, 2012, vol. 6, no. 5, pp. 524–528. doi:10.1016/j.crohns.2011.10.009
- Kuenzig M. E., Manuel D. G., Donelle J., Benchimol E. I. Life expectancy and health-adjusted life expectancy in people with inflammatory bowel disease. *CMAJ*, 2020, vol. 192, no. 45, E1394–E1402. doi:10.1503/cmaj.190976
- Shalnova S. A., Oganov R. G., Deev A. et al. DComorbidities of ischemic heart disease with other non-communicable diseases in adult population: age and risk factors association. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2015, vol. 14, no. 4, pp. 44–51 (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2015-4-44-51
- Шальнова С. А., Органов Р. Г., Деев А. Д., и др. Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14. – № 4. – С. 44–51.
- Ahlehoff O., Gislason G. H., Charlott M., et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med*, 2011, vol. 270, no. 2, pp. 147–157. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02310.x
- Meune C., Touze E., Trinquart L., Allanoire Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, vol. 48, no. 10, pp. 1309–1313. doi:10.1093/rheumatology/kep252
- Svenungsson E., Jensen-Urstad K., Heimbürger M., et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*, 2001, vol. 104, no. 16, pp. 1887–1893. doi:10.1161/hc4101.097518
- Filimon A. M., Negreanu L., Doca M., et al. Cardiovascular involvement in inflammatory bowel disease: Dangerous liaisons. *World J Gastroenterol*, 2015, vol. 21, no. 33, pp. 9688–9692. doi:10.3748/wjg.v21.i33.9688
- Panhwar M. S., Mansoor E., Al-Kindi S. G., et al. Risk of myocardial infarction in inflammatory bowel disease: A Population-based National Study. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, vol. 25, no. 6, pp. 1080–1087. doi:10.1093/ibd/izy354
- Feng W., Chen G., Cai D., et al. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Ischemic Heart Disease: An Updated Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*, 2017, vol. 6, no. 8, e005892. doi:10.1161/JAHA.117.005892
- Osterman M. T., Yang Y. X., Brensing C., et al. No increased risk of myocardial infarction among patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, vol. 9, no. 10, pp. 875–880. doi:10.1016/j.cgh.2011.06.032
- Ruisi P., Makaryus J. N., Ruisi M., Makaryus A. N. Inflammatory bowel disease as a risk factor for premature coronary artery disease. *J Clin Med Res*, 2015, vol. 7, no. 4, pp. 257–261. doi:10.14740/jocmr2102w
- Ehrenpreis E. D., Zhou Y., Alexoff A., Melitas C. Effect of the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease on Risk-Adjusted Mortality in Hospitalized Patients with Acute Myocardial Infarction, Congestive Heart Failure and Pneumonia. *PLoS ONE*, 2016, vol. 11, no. 7, e0158926. doi:10.1371/journal.pone.0158926
- Makeykina M. A., Livzan M. A. Genetic prognostic factors of course of nonspecific ulcerative colitis. *Practical medicine*, 2012, vol. 9, no. 65, pp. 133–136. (In Russ.)
- Макейкина М. А., Ливзан М. А. Генетические прогностические факторы течения неспецифического язвенного колита // Практическая медицина. – 2012. – Т. 9. – № 65. – С. 133–136.
- Gonze D., Coyte K. Z., Lahti L., Faust K. Microbial communities as dynamical systems. *Curr Opin Microbiol*, 2018, vol. 44, pp. 41–49. doi:10.1016/j.mib.2018.07.004
- Santos M. P. C., Gomes C., Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology*, 2018, vol. 31, no. 1, pp. 14–23. doi:10.20524/aog.2017.0208

20. Chaulin A. M., Karslyan L. S., Bazyuk E. V., Nurbaltaeva D. A., Duplyakov D. V. Clinical and diagnostic value of cardiac markers in human biological fluids. *Cardiology*, 2019, vol. 59, no. 11, pp. 66–75. (In Russ.) doi:10.18087/cardio.2019.11.n414  
 Чаулин А. М., Карслян Л. С., Базыук Е. В., Нурбалтаева Д. А., Дупляков Д. В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 11. – С. 66–75.
21. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005, vol. 352, no. 16, pp. 1685–1695. doi:10.1056/NEJMra043430.
22. Titov V. N. Commonality of atherosclerosis and inflammation: the specificity of atherosclerosis as an inflammatory process. *Ros kardiol zhurn*, 1999, vol. 5, no. 5, pp. 3–10. (In Russ.)  
 Титов В. Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // Российский кардиологический журнал. – 2000. – Т. 5, № 5. – С. 3–10.
23. Plevy S., Silverberg M. S., Lockton S., et al. Combined serological, genetic, and inflammatory markers differentiate non-IBD, Crohn's disease, and ulcerative colitis patients. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, vol. 19, no. 6, pp. 1139–1148. doi:10.1097/MIB.0b013e318280b19e
24. Abdrahmanova A. I., Amirov N. B., Kim Z. F., Gaifulina R. F. C-reactive protein in acute coronary syndrome: content in blood plasma and prognostic value. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*, 2018, vol. 11, no. 5, pp. 79–85. (In Russ.) doi: 10.20969/VSKM.2019.12(1).79–85  
 Абдрахманова А. И., Амиров Н. Б., Ким З. Ф., Гайфулина Р. Ф. С-реактивный белок при остром коронарном синдроме: содержание в плазме и прогностическое значение // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 79–85.
25. Hingoran A. D., Cross R. J., Kharbanda R. K., et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation*, 2000, vol. 102, no. 9, pp. 994–999. doi:10.1161/01.cir.102.9.994
26. Wang A., Liu J., Li C., et al. Cumulative Exposure to High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts the Risk of Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*, 2017, vol. 6, no. 10, e005610. doi:10.1161/JAHA.117.005610
27. Grundy S. M., Stone N. J., Bailey A. L., et al; AHA/ACC/AACVPR/ AAPA/ABC/ACPM/ADA/ AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA. Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology. *American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines Circulation*, 2019, vol. 139, no. 25, e1082–e1143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625
28. Wang A., Liu J., Li C., et al. Cumulative Exposure to High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts the Risk of Cardiovascular Disease. *American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines Circulation*, 2017, vol. 6, no. 10, e005610. doi:10.1161/JAHA.117.005610.
29. Wiedermann C. J., Kiesel S., Dunzendorfer S., et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol*, 1999, vol. 34, no. 7, pp. 1975–1981. doi:10.1016/s0735-1097(99)00448-9
30. Emoto T., Yamashita T., Kobayashi T., et al. Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction y length polymorphism: gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease. *Heart Vessels*, 2017, vol. 32, no. 1, pp. 39–46. doi:10.1007/s00380-016-0841-y.
31. DeStefano F., Anda R. F., Kahn H. S., et al. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ*, 1993, vol. 306, no. 6879, pp. 688–691. doi:10.1136/bmj.306.6879.688
32. Bulgakova S. V., Zakharova N. O., Romanchuk P. I. Gut microbiota: a new regulator of cardiovascular function. *Bulletin of Science and Practice*, 2021, vol. 7, no. 1, pp. 200–222. (In Russ.) doi:10.33619/2414-2948/62/20  
 Булгакова С. В., Захарова Н. О., Романчук П. И. Микробиота кишечника: новый регулятор сердечно-сосудистой функции // Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т. 7, № 1. С. 200–222.
33. Drapkina O. M., Shirobokikh O. E. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. *National Medical Research Center for Preventive Medicine*, 2018, vol. 14, no. 4, pp. 567–574. (In Russ.) doi: /10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-57  
 Драпкина О. М., Широбоких О. Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 567–574.
34. Theocharidou E., Gossios T. D., Griva T., et al. Is There an Association Between Inflammatory Bowel Diseases and Carotid Intima-media Thickness? *Preliminary Data. Angiology*, 2014, vol. 65, no. 6, pp. 543–550. doi:10.1177/0003319713489876
35. Roifman I., Sun Y. C., Fedwick J. P. Evidence of endothelial dysfunction in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, vol. 7, no. 2, pp. 175–182. doi:10.1016/j.cgh.2008.10.021
36. Van Leuven S. I., Hezemans R., Levels J. H., et al. Enhanced atherogenesis and altered high density lipoprotein in patients with Crohn's disease. *J Lipid Res*, 2007, vol. 48, no. 12, pp. 2640–2646. doi:10.1194/jlr.M700176-JLR200.
37. Sappati Biyyani R. S., Putka B. S., Mullen K. D. Dyslipidemia and lipoprotein profiles in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Lipidol*, 2010, vol. 4, no. 6, pp. 478–482. doi:10.1016/j.jacl.2010.08.021
38. Ridker P. M., Danielson E., Fonseca F. A. H., et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008, vol. 359, no. 21, pp. 2195–2207. doi:10.1056/NEJMoa0807646.
39. Sprague A. H., Khalil R. A. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol*, 2009, vol. 78, no. 6, pp. 539–552. doi:10.1016/j.bcp.2009.04.029
40. Schinckx F., Armuzzi A., Pascalis B. De., et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonism improves endothelial dysfunction in patients with Crohn's disease. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, vol. 83, no. 1, pp. 70–76. doi.org:10.1038/sj.clpt.6100229
41. Testa U., Pannitteri G., Condorelli G. L. Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2008, vol. 9, no. 12, pp. 1190–1221. doi:10.2459/JCM.0b013e3283117d37
42. Kocaman O., Sahin T., Aygun C., et al. Endothelial dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2006, vol. 12, no. 3, pp. 166–171. doi.org:10.1097/01.MIB.0000217764.88980.74.
43. Kappelman M. D., Horvath-Puho E., Sandler R. S., et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based



- nationwide study. *Gut*, 2011, vol. 60, no.7, pp. 937–943. doi:10.1136/gut.2010.228585
44. Edfeldt K., Swedenborg J., Hansson G. K., Yan Z. Q. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation*, 2002, vol. 105, no.10, pp. 1158–1161. PMID: 11889007
  45. Chaulin A. M., Grigoreva Y. U., Duplyakov D. V. The role of toll-like receptors (tlr) in the pathogenesis of atherosclerosis. International journal of applied and fundamental research, 2020, no. 9, pp. 54–58. (In Russ.) doi:10.17513/mjpf.13126  
Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Дупляков Д. В. Роль Толл-подобных рецепторов в патогенезе атеросклероза // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – № 9. – С. 54–58.
  46. Lam V., Jidong S., Koprowski S., et al. Intestinal microbiota determines severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J*, 2012, vol. 26, no. 4, pp. 1727–1735. doi:10.1096/fj.11–197921
  47. Aniwan S., Pardi D. S., Tremaine W. J., Loftus E. V. Increased Risk of Acute Myocardial Infarction and Heart Failure in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, vol. 16, no.10, pp.1607–1615. doi:10.1016/j.cgh.2018.04.031
  48. Kristensen S. L., Ahlehoff O., Lindhardsen J., et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of hospitalization for heart failure: a Danish Nationwide Cohort study. *Circ Heart Fail*, 2014, vol.7, no. 5, pp. 717–722. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001152
  49. Scaldaferri F., Lancellotti A. S., Pizzoferrato M., Cristofaro R. DE. Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: new players in gut inflammation. *World J Gastroenterol*, 2011, vol. 17, no. 5, pp. 594–608. doi:10.3748/wjg.v17.i5.594
  50. Hatoum O. A., Binion D. G. The vasculature and inflammatory bowel disease: contribution to pathogenesis and clinical pathology. *Inflamm Bowel Dis*, 2005, vol. 11, no. 3, pp. 304–313. doi:10.1097/01.MIB.0000160772.78951.61.
  51. Lam A., Borda I. T., Inwood M. J., Thomson S. Coagulation studies in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1975, vol. 68, no. 2, pp. 245–251. PMID: 1116673.
  52. Chamouard P., Grunebaum L., Wiesel M. L., et. al. Prothrombin fragment 1 + 2 and thrombin-anti-thrombin III complex as markers of activation of blood coagulation in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1995, vol. 7, no. 12, pp. 1183–1188. doi:10.1097/00042737-199512000-00010
  53. Murthy S. K., Nguyen G. C. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review. *Am J Gastroenterol*, 2011, vol. 106, no. 4, pp. 713–718. doi:10.1038/ajg.2011.53
  54. Grainge M. J., West J., Card T. R. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*, 2010, vol. 375, no. 9715, pp. 657–663. doi:10.1016/S0140-6736(09)61963-2
  55. Drzewoski J., Gasiorowska A., Malecka- Panas E., et. al. Plasma total homocysteine in the active stage of ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, vol. 21, no. 4, pp. 739–743. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04255.x
  56. Sridhar A. R. M., Parasa S., Navaneethan U., et al. Comprehensive study of cardiovascular morbidity in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohn's Colitis*, 2011, vol. 5, no. 4, pp. 287–294. doi:10.1016/j.crohns.2011.01.011
  57. Saibeni S., Cattaneo M., Vecchi M., et al. Low vitamin B(6) plasma levels, a risk factor for thrombosis, in inflammatory bowel disease: role of inflammation and correlation with acute phase reactants. *Am J Gastroenterol*, 2003, vol. 98, no. 1, pp. 112–117. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07160.x
  58. D'Angelo A., Mazzola G., Crippa L., et. al. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolic disease. *Haematologica*, 1997, vol. 82, no. 2, pp. 211–219. PMID: 9175329.
  59. McCully K. S. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. *Am J Clin Nutr*, 2007, vol. 86, no. 5, pp. 1563–1568. doi:10.1093/ajcn/86.5.1563S
  60. Asirvatham S., Sebastian C., Thadani U. Severe symptomatic sinus bradycardia associated with mesalamine use. *Am J Gastroenterol*, 1998, vol. 93, no. 3, pp. 470–471. doi:10.1111/j.1572-0241.1998.468.2.x
  61. Schacke H., Döcke W. D., Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*, 2002, vol. 96, no. 1, pp. 23–43. doi:10.1016/s0163-7258(02)00297-8
  62. Arida A., Protogerou A. D., Kitas G. D., Sfrikakis P. P. Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci*, 2018, vol. 19, no.7, pp. 1890. doi:10.3390/ijms19071890
  63. Pujades-Rodriguez M., Morgan A. W., Cubbon R. M., Wu J. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLOS Med*, 2020, vol. 17, no. 12, e1003432. doi:10.1371/journal.pmed.1003432
  64. Gasparyan A. Y., Ayvazyan L., Cocco G., Kitas G. D. Adverse cardiovascular effects of antirheumatic drugs: implications for clinical practice and research. *Curr Pharm Des*, 2012, vol. 18, no. 11, pp.1543–1555. doi:10.2174/138161212799504759
  65. Lazzerini P. E., Capecci P. L., Galeazzi M., Laghi-Pasini F. Biologic drugs and arrhythmic risk in chronic inflammatory arthritis: the good and the bad. *Immunol Res*, 2017, vol. 65, no. 1, pp. 262–275. doi:10.1007/s12026-016-8833-7
  66. Tomáš L., I. Lazúrová, L. Pundová, et al. Acute and long-term effect of infliximab on humoral and echocardiographic parameters in patients with chronic inflammatory diseases. *Clin Rheumatol*, 2013, vol. 32, no. 1, pp. 61–66. doi:10.1007/s10067-012-2091-4
  67. Xie W., Xiao S., Huang Y., et. al. Effect of tofacitinib on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2019, vol. 11, 1759720X19895492. doi:10.1177/1759720X19895492
  68. Huerta C., Rivero E., Montoro M. A., García-Rodríguez L. A. Risk factors for intestinal ischaemia among patients registered in a UK primary care database: a nested case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, vol. 33, no. 8, pp. 969–978. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04614.x
  69. Ha C., Magowan S., Accortt N. A., et.al. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2009, vol. 104, no. 6, pp. 1445–1451. doi:10.1038/ajg.2009.81