

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-130-139>

Болезни желудочно-кишечного тракта и ишемическая болезнь сердца: взаимосвязи и взаимовлияния

Козлова И. В., Рябова А. Ю., Новикова Э. В., Ерохина А. Д., Логинов С. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Большая Казачья, д. 112, г. Саратов, 410012 Россия)

Для цитирования: Козлова И. В., Рябова А. Ю., Новикова Э. В., Ерохина А. Д., Логинов С. В. Болезни желудочно-кишечного тракта и ишемическая болезнь сердца: взаимосвязи и взаимовлияния. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6): 130–139. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-130-139

✉ Для переписки:

Козлова

Ирина Вадимовна

kozlova@inbox.ru

Козлова Ирина Вадимовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии

Рябова Анна Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии

Новикова Элла Викторовна, ординатор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии

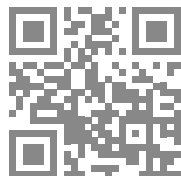
Ерохина Анастасия Дмитриевна, ординатор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии

Логинов Сергей Викторович, к.м.н. ассистент кафедры факультетской терапии

Резюме

В обзоре представлены современные данные о взаимосвязи и взаимовлиянии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни гастродуоденальной зоны, заболеваний печени, воспалительных заболеваний кишечника и ишемической болезни сердца. Проанализированы универсальные и специфичные для отдельных нозологий факторы риска, механизмы коморбидности, в том числе ассоциированные с базисной терапией. Обзор базируется на результатах метаанализов, популяционных исследований и может стать основой либо дополнением к актуальным клиническим рекомендациям по коморбидной патологии.

EDN: NGQTSS



Ключевые слова: коморбидность, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, болезни печени, воспалительные заболевания кишечника, ишемическая болезнь сердца, двойная антиагрегантная терапия, антикоагулянты, аminosалицилаты

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Diseases of the gastrointestinal tract coronary heart disease: relationships and mutual influences

I. V. Kozlova, A. Yu. Ryabova, E. V. Novikova, A. D. Erohina, S. V. Loginov

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Razumovsky University), (112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, Volga Federal District, 410012, Russia)

For citation: Kozlova I. V., Ryabova A. Yu., Novikova E. V., Erohina A. D., Loginov S. V. Diseases of the gastrointestinal tract coronary heart disease: relationships and mutual influences. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;214(6): 130–139. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-130-139

✉ **Corresponding author:**

Irina V. Kozlova
kozlova@inbox.ru

Irina V. Kozlova, Doctor of Medical Science, professor, head of the Department of Therapy, gastroenterology and pulmonology; ORCID: 0000-0002-5056-4504, Scopus Author ID: 7102626490, SPIN: 7995-5124

Anna Yu. Ryabova, Doctor of Medical Science, Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology; ORCID: 0000-0003-1469-0367, Scopus Author ID: 57213286335

Ella V. Novikova, Resident of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology; ORCID: 0009-0005-5568-7596

Anastasia D. Erohina, Resident of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology; ORCID: 0009-0003-2638-8912

Sergey V. Loginov, Ph.D. Assistant of the Department of Faculty Therapy

Summary

The review presents current data on the relationship and mutual influence of gastroesophageal reflux disease, gastroduodenal ulcer, liver disease, inflammatory bowel disease and coronary heart disease. Universal and disease-specific risk factors, comorbidity mechanisms, including those associated with basic therapy, were analyzed. The review is based on the results of meta-analyses, population-based studies and may be an addition to current clinical guidelines on comorbid pathology.

Keywords: comorbidity, gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer, liver disease, inflammatory bowel disease, coronary heart disease, dual antiplatelet therapy, anticoagulants, aminosalicylates

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Современная медицина динамична и постоянно развивается. Однако проведенные клинические исследования, лежащие в основе клинических рекомендаций, алгоритмов и протоколов, как правило рассматривают коморбидность как критерий исключения [1]. В реальной клинической практике наиболее часто встречается коморбидная патология, которая определяет сложности диагностики каждого из заболеваний и трудности курации пациентов, когда одно из заболеваний имеет противопоказания к назначению жизненно необходимых препаратов для лечения другой патологии [2, 3]. Предложенное использование модели множественного или суммарного риска облегчает ведение этой категории пациентов, однако не отвечает на многие вопросы, возникающие у практикующего врача [4].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ишемическая болезнь сердца. В настоящее время практически не вызывает сомнения существование связи между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) [2]. Указанные заболевания имеют некоторые общие факторы риска: мужской пол, ожирение, диабет, гипертония, курение

и употребление алкоголя [5]. Описано развитие ишемии миокарда вследствие рефлексорного спазма коронарных артерий при воздействии кислого рефлюктата [6], при снижении давления в нижнем пищеводном сфинктере [6, 7], при симпатической активации [8]. У пациентов с ГЭРБ и ИБС выявлено совпадение во времени эпизодов изжоги и ишемии миокарда, нарушений ритма сердца [8]. Описано также редкое явление – механическое воздействие параэзофагеальных грыж на левое предсердие путем непосредственного давления, что приводит к уменьшению кровоснабжения сердца, вызывая ишемию, которая, в свою очередь, может привести к стенокардии [9] и аритмиям [10].

Общенациональное популяционное когортное исследование пациентов с ГЭРБ выявило ее ассоциацию с риском ИБС [7]. Общая заболеваемость ИБС была выше на 82% в когорте с ГЭРБ, чем в группе без ГЭРБ (11,8 против 6,50 на 1000 человеко-лет), при aHR = 1,49 (95% ДИ = 1,34–1,66). Пациенты с ГЭРБ имели более высокий риск ИБС после поправки на возраст, пол, гипертонию, диабет, гиперлипидемию, заболевания, связанные с алкоголем, инсульт, хроническую обструктивную

болезнь легких, астму, желчные камни, тревогу, депрессию, хроническую болезнь почек и циррозы (aHR = 1,49, 95% ДИ= 1,34–1,66) [7]. В свою очередь, влияние кардиальной патологии на ГЭРБ достаточно многообразно [8], включая снижение регионального кровотока и гипоксию пищевода в результате эндотелиальной дисфункции артерий [11], дисмотрику верхних отделов ЖКТ при ИБС [8]. Отмечено негативное влияние на тонус нижнего пищеводного сфинктера базисных при

ИБС препаратов: антагонистов кальция, нитратов, бета-блокаторов, дезагрегантов [8].

Терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) улучшает состояние пациентов с ГЭРБ и может опосредованно улучшить течение ИБС за счет эзофагокардиального рефлекса [8]. В то же время, имеются сведения, что длительный прием ИПП может повышать риски атеросклероза [7, 12], потенцировать снижение сократительной способности сердца [7, 8, 12].

Язвенная болезнь и ишемическая болезнь сердца

Язвенная болезнь (ЯБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний, которое в течение жизни может возникнуть у 11–14% мужчин и 8–11% женщин [13].

Исследование «случай-контроль» выявило повышенный риск развития ЯБ у пациентов с ИБС [14]. Обе нозологии имеют общие факторы риска, к которым относят курение, несбалансированное питание и др. Развитие пептических язв у пациентов с ИБС традиционно связывают с применением дезагрегантов в составе базисной терапии [15]. Длительное использование аспирина связано с двух- либо четырехкратным увеличением риска осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [14, 15, 16]. Фактическое число пациентов с неблагоприятным воздействием низких доз аспирина значимо выше, поскольку до 2/3 подтвержденных эндоскопически случаев ЯБ клинически бессимптомны [17]. От язвенных кровотечений, ассоциированных с НПВП, в Великобритании ежегодно погибает более 20000 пациентов, в США – более 16 500 пациентов [13]. В то же время множество пациентов десятилетиями принимают антиагреганты без нежелательных явлений. Анализ двух крупных популяционных когортных исследований в Великобритании (Biobank, N = 213 598) и Германии (ESTHER, N = 7737) с периодом наблюдения более 10 лет, позволил оценить связь между приемом низких доз аспирина и ЯБ с учетом длительности приема препарата: до 1 года и более 1 года [17]. Выявлено, что низкие дозы аспирина – сильные, независимые факторы риска ЯБ среди лиц, употребляющих препарат сроком до года. Коэффициенты риска возникновения ЯБ составили в исследовании Biobank 1,82 [1,58–2,11] и 1,66 [1,36–2,04], соответственно, в исследовании ESTHER 2,83 [1,40–5,71] и 3,89 [1,46–10,42], соответственно [17]. Пациенты, принимающие аспирин более 1 года, были статистически слабо значимо связаны с пептическими язвами гастродуоденальной зоны (Biobank (hazardratio [95% confidenceinterval]: 1.27 [1.07–1.51]) ESTHER (1.33 [0.54–3.29]) [17].

Совместное назначение аспирина и ИПП снижает риск ЯБ и может снизить частоту обострений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) из-за связанного с этим уменьшения желудочно-кишечных симптомов, а также и потенциального повышения приверженности пациентов к лечению [18].

Прием антиагрегантов – не единственный триггер ulcerации и желудочно-кишечных

кровотечений (ЖКК) [19, 20]. Проспективное исследование, включившее около 1 тыс. пациентов со стабильной ИБС, преимущественно (76%) после плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), не имевших противопоказаний к антитромботической терапии (АТТ), выявило признаки повреждения слизистой оболочки желудка в виде эрозий и пептических язв [19]. Поражения слизистой обнаруживались в том числе, на фоне применения ИПП. Нарушение кровоснабжения слизистой на фоне распространенного атеросклероза, побочные эффекты ИПП, контаминацию *H. pylori* рассматривают в качестве независимых причин ЖКК [19, 20]. По результатам исследования REGATA-1, инфицирование *H. pylori* отмечалось у 87,5% пациентов с тяжелым ЖКК [20].

Роль вирусных и бактериальных патогенов в настоящее время рассматривается как фактор, причастный к развитию ИБС. В последнее десятилетие встречается информация о возможном участии *Helicobacter pylori* в развитии атеротромбоза [14, 21]. Отмечено, что в группе пациентов, положительных по *H. pylori*, частота клинически значимого коронарного стеноза была выше, чем в группе с отрицательными результатами по *H. pylori* (7,6% против 2,9%, $P=0,01$) [18]. Предложены различные гипотезы для объяснения связи инфекции *H. pylori* с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В частности, обсуждается роль *H. pylori* в развитии системного воспаления, индуцирующего повреждение эндотелия коронарных сосудов [14, 22]; окислительного стресса [23]; дисрегуляции метаболизма липидов [24]; увеличении агрегации тромбоцитов [21], вторичной гипергомоцистемии [25]. Несмотря на то, что до настоящего времени нет единого мнения о роли *H. pylori* как в возникновении, так и в прогрессировании ИБС [14], проведение эрадикационной терапии при инфекции *H. pylori* способствовало улучшению течения ИБС: уменьшению частоты приступов стенокардии, снижению потребности в антиангинальных препаратах, повышению толерантности к физической нагрузке [18, 24].

В связи с вышеизложенным, для категории пациентов с ИБС и длительным приемом дезагрегантов, помимо длительного приема ИПП, обязательным становится проведение рутинного скрининга на инфицирование *H. pylori* с последующей эрадикационной терапией [19, 20].

Заболевания печени и ишемическая болезнь сердца

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в мире, поражает от 25% до 37% взрослых жителей развитых стран [26]. ИБС и НАЖБП имеют общие патогенетические механизмы [27]. Одним из универсальных факторов коморбидности становится низко активное системное воспаление, ассоциированное с абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью, избытком провоспалительных цитокинов [26]. При НАЖБП возрастает продукция проатерогенных липопротеидов, прокоагулирующих и профибриногенных факторов, прооксидантных молекул, способствующих атеросклерозу и атеротромбозу [26]. Дислипидемия развивается независимо от стадии и степени выраженности НАЖБП [26]. НАЖБП – независимый фактор риска развития и прогрессирования как заболеваний печени, так и ССЗ [26–28]. Результаты когортного исследования с включением 44096 пациентов, свидетельствуют о повышении при НАЖБП рисков инфаркта миокарда (ИМ) [29].

В структуре заболеваний печени значимое место принадлежит вирусным и алкогольным хроническим гепатитам и циррозам. Описана способность гепатотропных вирусов вызывать эндотелиальную дисфункцию, изменять метаболизм глюкозы и липидов, приводя к инсулинорезистентности и развитию ССЗ [30]. Пациенты с HCV-инфекцией имели повышенный риск ИБС [31], который уменьшался после эрадикации вируса [30]. В то же время, HBV-инфекция не ассоциировалась с повышенным риском атеросклероза, а смертность от ИБС, цереброваскулярных болезней и атеросклероза у HBsAg-позитивных лиц не превышала общепопуляционную. При HBV-инфекции частота ИБС была даже ниже, чем в популяции (2,3%) [30]. Это стало основанием для гипотезы о протективном эффекте HBV-инфекции в отношении ИБС [30].

Цирроз печени (ЦП) представляет собой финальную стадию заболеваний печени разной этиологии. Изначально предполагалось, что распространенность коронарного атеросклероза при ЦП ниже общепопуляционных уровней. Эти представления базировались на данных аутопсий, выполненных в 1960–1970 гг. [30, 32]. При ЦП в качестве кардиопротекторных факторов рассматривали снижение продукции липидов и липопротеинов (общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП и ТГ), фибриногена в крови, коагулопатию, тромбоцитопению, артериальную гипотензию, системную вазодилатацию, недостаточность питания, избыток циркулирующих эстрогенов [30]. Опубликованы сведения о более низкой распространенности гиперлипидемии при ЦП по сравнению с показателями в популяции (1,1% и 16,9%) [33], (20,6% и 24,1%) [32]. Гипохолестеринемия и гипотриглицеридемия наблюдались в 15,0–54,2% случаев ЦП и были связаны с прогрессированием заболевания по шкалам Чайлд-Пью и MELD [34]. Традиционные факторы риска ССЗ (пол, курение

и семейный анамнез) не демонстрировали предикторной способности при коморбидности ЦП и ИБС [31]. Индекс кальцификации коронарных артерий при ЦП не был связан с курением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, полом и фактором гиперхолестеринемии [30]. В то же время у пациентов с ЦП была описана прямая корреляция параметров кальцификации коронарных артерий и коронарного атеросклероза с возрастом [35].

Альтернативная точка зрения свидетельствует о том, что истинная частота ИБС при ЦП на 32,5% – 77% выше, чем зарегистрированная [30]. Авторы связывают это с бессимптомным течением и гиподиагностикой ИБС на фоне ЦП. Так, по данным Patel S. S. et al, ИБС на фоне HCV ЦП выявлялась в 39,4% случаев, наличие HCV-инфекции служило предиктором ИБС (ОШ 2,46) [31]. Несмотря на более редкую, чем в популяции, встречаемость гиперлипидемии при вирусных ЦП, у коморбидных по ИБС пациентов, дислипидемия регистрировалась чаще (31,8% и 20,3%) [30]. Причиной обсуждаемых различий может быть популяционная гетерогенность включенных в исследования лиц с ЦП [30].

Анализируя соотношение ЦП и ИБС следует отметить факт наиболее высокой распространенности ИБС при ЦП в исходе НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [35]. Частота коронарного атеросклероза при ЦП в исходе НАСГ была выше в сравнении с вирусными или алкогольными ЦП [34], что связано, в свою очередь, с более высокой частотой в этой группе артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения и метаболического синдрома [30].

В отношении коморбидности ИБС с алкогольным ЦП данные также противоречивы. Высказывается мнение как о повышенном (сопоставимом с НАЖБП) риске развития ИБС при АБП [38], так и о недоказанной роли алкоголя в развитии ИБС [31]. По результатам исследования Kalaitzakis E. et al., частота ИБС при алкогольных ЦП была выше по сравнению с вирусными ЦП (31% против 2,4%) [35]. Алкогольная природа патологии печени – фактор риска обструктивной формы ИБС и кальцификации коронарных артерий [33]. В то же время, была продемонстрирована распространенность ИБС при АБП, не превышающая 2,9%. Тяжелые формы ИБС (стенозы $\geq 70\%$) регистрировались при алкогольном ЦП реже по сравнению с ЦП другой этиологии (2% и 13%, соответственно). ИБС со стенозом коронарных артерий $\geq 50\%$ в сочетании с алкогольным ЦП встречалась реже, чем в популяции (42% и 58%), при этом отмечалось меньшее число пораженных атеросклерозом сосудов [30].

ЦП сопровождается сложными нарушениями гемостаза с увеличением риска как геморрагических, так и тромботических осложнений [36]. Частота венозных и артериальных тромбозов при ЦП увеличивалась сопоставимо с тяжестью поражения печени: при классе А по Child – Pugh частота тромбозов составила 4,2%; с классом В – 4,6%;

с классом С – 8%. [37]. Наблюдение 5854 пациентов с терминальной стадией ЦП различной этиологии выявило более частое развитие ИМ, чем артериальных тромбозов другой локализации [38]. С другой стороны, ЦП становится все более распространенными среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и связаны с повышением смертности [39]. По результатам исследований Chang W. H. и соавт., ЦП – независимый фактор риска неблагоприятных исходов ОКС [40].

ЦП существенно повышают риск тромботических осложнений, ассоциирующихся с развитием фибрилляции предсердий (ФП) [41]. Lai H. C. и соавт. (2016) показано, что пациенты с ФП при наличии коморбидных заболеваний печени имеют больший риск тромбоэмболических осложнений. При тяжелых заболеваниях печени антитромботические препараты (АТП), в том числе антагонисты витамина К (АВК), не снижают риск эмболических осложнений ФП, независимо от риска по шкале CHA2DS2-VASC [42]. Это позволяет предполагать, что склонность таких пациентов к тромбоэмболиям может быть связана с другими механизмами, чем количество тромбоцитов и уровень коагуляционных факторов. Возможен вклад снижения синтеза фибринолитических факторов, нарушения деградации тромботических факторов [37]. Коморбидность ЦП и ФП может инициировать кардиомиопатию [41]. Сочетание ЦП и ФП повышает риск фатальных исходов в 1,5 раза. В то же время применение антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ЦП в еще большей степени негативно влияет на общую летальность коморбидных пациентов по сравнению с теми, кто такую терапию не получал [41].

Заболевания печени традиционно становились критериями исключения в клинических рандомизированных контролируемых исследованиях эффективности и безопасности АТП из-за возможного их влияния на метаболизм лекарств и нарушения каскада коагуляции [40, 43]. В связи с этим опубликованные до настоящего времени данные об эффективности и безопасности АТП у пациентов с заболеваниями печени и коморбидной сердечно-сосудистой патологией ограничены и противоречивы [40].

В соответствии с клиническими рекомендациями коморбидная сердечно-сосудистая патология при НАЖБП предполагает назначение АТП [44]. В связи с более высокой прогнозируемой смертностью пациенты с ОКС и НАЖБП требуют более агрессивного лечения [45]. Показано, что антиагрегантная терапия может быть эффективной и в отношении НАЖБП, предотвращая прогрессирование НАСГ и развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [46]. Так, проспективное пилотное когортное исследование установило, что, по данным динамического исследования МРТ и УЗИ, спустя 6 месяцев у пациентов с сочетанием НАСГ и ИБС, принимающих антитромбоцитарные препараты (АТП), уменьшились размеры и улучшились ультразвуковые и биохимические характеристики печени по сравнению с пациентами без АТП. [46]. Это одна из немногих публикаций, которая подтверждает результаты, полученные на

экспериментальных моделях, и делает АТП перспективными в лечении коморбидной НАЖБП и ССЗ [46].

Накапливаются данные о возможности использования прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) при ФП на фоне ЦП [47]. Опубликованный метаанализ продемонстрировал безопасность и эффективность ПОАК по сравнению с варфарином у пациентов с хроническими заболеваниями печени [43]. Частота спонтанных кровотечений при применении ПОАК была сопоставима с таковой у пациентов с антагонистами витамина К /низкомолекулярными гепаринами [43]. Печеночный метаболизм апиксабана, ривароксабана и дабигатрана составляет 75%, 65% и 20% соответственно [47]. Возможно, именно дабигатран может стать препаратом выбора у пациентов с коморбидными ИБС и ЦП [47].

По данным популяционного исследования Wai H. C. et al. с включением 3929 596 пациентов в возрасте старше 30 лет, пациенты с различными заболеваниями печени (АБП, аутоиммунным заболеванием печени, HBV, HCV ЦП и НАЖБП) и показаниями к приему АТП (ФП, ИМ, ТИА, нестабильной стенокардией или заболеванием периферических артерий) по сравнению с пациентами без заболеваний печени, имели более высокий риск инсульта, особенно в случае прекращения приема АТП более чем на 3 месяца. При этом пациенты с заболеваниями печени, которые принимали АТП, имели более высокий риск кровотечения по сравнению с пациентами без заболеваний печени. У пациентов с заболеваниями печени частота назначения АТП была ниже: антикоагулянтов (20,6% против 33,5%) и антиагрегантов (56,2% против 71,1%). Частота отмены лекарственных средств после назначения АТП в связи с потенциальным риском кровотечений была выше у пациентов с заболеваниями печени по сравнению с пациентами без заболеваний печени составляла: антикоагулянты отменены в 7,9% против 4,7%, антиагреганты – в 6,2% против 4,4%. [40].

В настоящее время недостаточно информации о безопасности антитромботических схем и инвазивных стратегий при ОКС на фоне ЦП. Неясно, перевешивает ли польза от лечения ОКС с помощью коронарных стентов риски ЖКК, связанные с АТП. [39]. По данным ретроспективного сравнительного исследования у пациентов с ЦП и ИБС после стентирования частота ЖКК через 1 и 2 года была значительно выше, чем на фоне только медикаментозной терапии [48]. ЖКК после ЧКВ чаще возникали в 36,9% случаев из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Перенесенный ИМ на фоне ЦП становился значимым фактором риска ЖКК. Существенной разницы в смертности от всех причин между группой пациентов с комбинированной терапией (стентирование и двойная антитромботическая терапия-ДААТ) и группой с медикаментозной терапией не было выявлено [48]. Исследование показало отсутствие явного отрицательного влияния ДААТ и стентирования на выживаемость коморбидных пациентов с ИБС и ЦП [48].

Воспалительные заболевания кишечника и ишемическая болезнь сердца

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – системная патология, при которой в патологический процесс вовлечены практически все органы. Проблема ассоциации ВЗК с патологией сердечно – сосудистой системы активно изучается [49, 50, 53]. Высокий риск развития ИБС при ВЗК подтверждается в мета-анализе 9 клинических исследований, в котором установили, что суммарный риск развития ИБС у пациентов с ВЗК выше на 95% по сравнению с общей популяцией (ОР 1,35; ДИ 1,19–1,52) [56].

Хроническое системное воспаление является одним из ключевых патогенетических факторов развития как ИБС, так и ВЗК [52]. Хроническое системное воспаление ассоциировано с повышением эпителиальной проницаемости кишечной стенки, что приводит к аномальной абсорбции бактериальных токсинов, медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов [51, 53]. Последние, в свою очередь, вызывая экспрессию молекул адгезии на поверхности сосудистых клеток, могут способствовать диапезе и адгезии лейкоцитов [52, 54]. Гиперпродукция С-реактивного белка, интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО) при ВЗК – один из факторов атерогенеза [52, 55].

Оценка толщины интима-медиа (ТИМ) сонных артерий выявила значимое повышение показателя у пациентов с ВЗК в возрасте до 50 лет по сравнению с пациентами без ВЗК [56]. Роль ВЗК в повышении риска ИМ, инсульта и смерти от ССЗ оценивалась также в когортном исследовании с включением 20 795 пациентов с ВЗК и 199 978 здоровых на момент включения лиц [57]. Длительность наблюдения – 13 лет (с 1996 по 2009 гг.). Были зарегистрированы 365 случаев ИМ, 454 случаев инсульта, 778 смертей от ССЗ. Установлен повышенный риск ИМ (общий риск (ОР) – 1,17), инсульта (ОР – 1,15) и смерти от ССЗ (ОР-1,35). Во время обострения и персистирующей активности ВЗК частота ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти увеличивалась. В периоды ремиссии риск ИМ, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний был аналогичен данным контрольной группы. Связь риска сердечно-сосудистых осложнений с активностью ВЗК подтверждает роль системного воспаления при атеротромбозе [52, 57].

ВЗК повышают риски не только атеросклероза, но и артериального и венозного тромбозов [57, 58]. Персистирующее воспаление через несколько патофизиологических путей определяет как прокоагуляционное состояние, так и системную эндотелиальную дисфункцию, способствуя риску тромбозов и тромбоземболии [59, 72, 75]. Результаты исследований демонстрируют повышение концентрации ряда факторов свертывания крови у пациентов с ВЗК (факторов V, VIII, фактора фон Виллебранда и фибриногена), продуктов образования тромбина и фибрина (фибриноген, А, протромбиновый фрагмент 1+2, тромбин-антитромбиновый комплекс, D-димеры) и маркеров эндотелиальной

активации (фактор фон Виллебранда, тромбомодулин) [61].

Микробиота при ВЗК изменена по сравнению со здоровыми людьми, типична утрата видового её разнообразия [62, 63]. Дискутируется вопрос о роли модуляции микробиоты в кишечнике для контроля иммунного ответа. [63]. Участие микробиоты в липидном обмене заключается в деконъюгации желчных кислот бактериями, родов *Bacteroides* и *Bifidobacterium* – продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), дефицит которых при ВЗК может способствовать атеросклерозу [63].

Лечение тромботических осложнений у пациентов коморбидных по ИБС и ВЗК особенно сложно в связи с высоким риском кровотечения, достигающим пика в активную фазу заболевания [57, 64]. Большие кровотечения при ВЗК регистрируются до 6% случаев [65]. Однако чрезмерно осторожное использование антитромботической терапии при ВЗК коморбидной по ССЗ может повлечь повышение риска сердечно-сосудистых осложнений [52, 66]. У пациентов с ВЗК и ИБС баланс между ишемическим и геморрагическим рисками трудно достижим. Обобщенные данные о риске кровотечений при лечении пациентов с ВЗК антитромботическими препаратами отсутствуют [64, 66].

Базисная терапия ВЗК включает препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероиды (ГКС), иммуномодуляторы, генно-инженерные биологические препараты [67, 68]. Выявлено снижение риска ИБС при ВЗК на фоне приема 5-аминосалициловой кислоты (ОР = 1,16; 95% ДИ от 1,06 до 1,26) по сравнению с группой, не принимавших 5-АСК (ОР=1,36; 95% ДИ от 1,22 до 1,51), в том числе, среди потребителей пероральных кортикостероидов (КС) [69]. Лечение ГКС может провоцировать гастродуоденальные язвы, повышать кишечную проницаемость [70, 71]. Избыток кортизола способствует повышению проницаемости кишечного барьера [51]. Длительное применение ГКС при ВЗК приводит к усилению потребления и активации ряда факторов свертывания, снижению синтеза сосудистой стенкой простагличина, усилению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов [72].

Антагонисты ФНО (анти-ФНО), обладающие доказанной противовоспалительной активностью, неоднозначно влияют на риски ССЗ [73]. Данные о соотношении анти-ФНО и ССЗ анализировались в общенациональном популяционном когортном исследовании [74], в которое были включены 50756 пациентов с ВЗК, из них 3 109 получали анти-ФНО-а в течение 1999–2010 гг. ИБС развилась у 31 пациента, получавших терапию анти-ФНО-а, и у 2641 пациента, не получавших этой терапии. Скорректированный риск составил 0,85 (95% ДИ; 0,59–1,24), тогда как риск развития инсульта, связанного с анти-ФНО – 1,42 (95% ДИ; 0,82–2,45). Авторы пришли к выводу о протективном влиянии препаратов анти – ФНО на ИБС. Одновременно

с этим были получены данные о роли анти-ФНО терапии как потенциального фактора риска инсульта [74].

Российские клинические рекомендации по антитромботической терапии (АТТ) у пациентов со стабильными проявлениями атеротромбоза с целью снижения риска осложнений со стороны ЖКТ рекомендуют использовать минимально эффективную суточную дозу аспирина (75 мг) [66]. Пациентам с ИБС, принимающим АТТ и имеющим риск осложнений со стороны ЖКТ, следует назначать ИПП [66], которые эффективны лишь

на уровне верхних отделов ЖКТ. В клинические рекомендации по ВЗК вошел ребамипид с его про-тективными эффектами на всем протяжении ЖКТ, что позволяет в определенной степени профилактировать лекарственное поражение [51, 75].

Таким образом, при сочетании болезней ЖКТ и ИБС необходим комплексный подход с учетом особенностей каждого из коморбидных заболеваний, а также нежелательных явлений базисных препаратов с целью персонификации терапии этой растущей по численности и сложности ведения когорты пациентов.

Литература | References

- Ryabova A. Yu., Kozlova I. V., Shapovalova T. G., Shashina M. M. Comorbidity of gastroenterological and cardiovascular pathology as a problem of clinical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(3):107–114. (In Russ.) doi: 10.31146/16828658-ecg-199-3-107-114.
Рябова А. Ю., Козлова И. В., Шаповалова Т. Г., Шашина М. М. Коморбидность гастроэнтерологической и кардиоваскулярной патологии как проблема клинической практики. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(3):107–114. doi: 10.31146/16828658-ecg-199-3-107-114.
- Ryabova A. Y., Shapovalova T. G., Shashina M. M., Guzenko T. N., Volkov S. V. [Clinical case of the sharp cholecystitis process under mask of a sharp myocardial infarction]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;(2):68–70. Russian. PMID: 25993877.
Рябова А. Ю., Шаповалова Т. Г., Шашина М. М., Гузенко Т. Н., Волков С. В. Острый холецистит под маской острого инфаркта миокарда. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2015. – № 2 (114). – С. 68–70.
- Ryabova A. Yu., Kozlova I. V., Agapov V. V., Zemlyanskaya O. V. Comorbid patients and coronary artery revascularization: unresolved issues. *Modern problems of science and education*. 2018;(5):197–197. (In Russ.) doi: 10.17513/spno.27995.
Рябова А. Ю., Козлова И. В., Агапов В. В., Землянская О. В. Коморбидные пациенты и реваскуляризация коронарных артерий: нерешенные вопросы. *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – № 5. – С. 196–196. doi: 10.17513/spno.27995.
- Oganov R. G., Simanenkova V. I., Bakulin I. G., et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Ivashkin V. T., Maev I. V., Trukhmanov A. S., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофа-
- геальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
- Liu Y., He S., Chen Y., Xu J., Tang C., Tang Y., Luo G. Acid reflux in patients with coronary artery disease and refractory chest pain. *Intern Med*. 2013;52(11):1165–71. doi: 10.2169/internalmedicine.52.0031.
- Chen C. H., Lin C. L., Kao C. H. Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide population-based analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(27):e4089. doi: 10.1097/MD.00000000000004089.
- Alekseeva O. P., Pikulev D. V. Gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease – is there a mutual burden syndrome? *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2019;29(4):66–73. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-4-66-73.
Алексеева О. П., Пикулев Д. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ишемическая болезнь сердца – существует ли синдром взаимного отягощения? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(4):66–73. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-4-66-73.
- Shavkuta G. V., Cherkasov M. F., Pakhomova V. M., et al. Stomach in the chest or what we know about giant hiatal hernias. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(1):115–120. (In Russ.) doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-115-120.
Шавкута Г. В., Черкасов М. Ф., Пахомова В. М. и др. Желудок в грудной клетке, или что нам известно о гигантских грыжах пищевода и отверстия диафрагмы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(1):115–120. doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-115-120.
- Xu L., Zhang Y., Xie J., Liu Y., Xu L. Association between gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019, 111:874–9. doi: 10.17235/reed.2019.5389/2017.
- Oparin A., Vnukova A. The Role of Endothelial Dysfunction in the Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease Development in Patients with Ischemic Heart Disease. *Acta Clin Croat*. 2017 Dec;56(4):635–639. doi: 10.20471/acc.2017.56.04.08.
- Shirayev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ*. 2018 Apr;27(4):443–450. doi: 10.1016/j.hlc.2017.10.020.
- Ivashkin V. T., Maev I. V., Tsar'kov P. V., et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological

- Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49–70. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–1–49–70.
- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Царьков П. В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49–70. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–1–49–70.
14. Chmiela M., Gajewski A., Rudnicka K. *Helicobacter pylori* vs coronary heart disease – searching for connections. *World J Cardiol*. 2015 Apr 26;7(4):187–203. doi: 10.4330/wjc.v7.i4.187.
15. Simonova Zh.G., Martusevich A.K., Tarlovskaya E.I. The course of coronary heart disease concurrent with peptic ulcer disease: Clinical and pathogenetic aspects. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(1):33–36. (In Russ.)
Симонова Ж. Г., Мартусевич А. К., Тарловская Е. И. Клинико-патогенетические аспекты течения ишемической болезни сердца в сочетании с язвенной болезнью. *Терапевтический архив*. – 2014. – Т. 86. – № 1. – С. 33–36.
16. Wunker C. The diagnosis and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a review. *Consultant*. 2018; 58(1):10–16.
17. Nguyen T.N.M., Sha S., Chen L.J., Hollecze B., Brenner H., Schöttker B. Strongly increased risk of gastric and duodenal ulcers among new users of low-dose aspirin: results from two large cohorts with new-user design. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Jul;56(2):251–262. doi: 10.1111/apt.17050.
18. Lavie C. J., Howden C. W., Scheiman J., Tursi J. Upper Gastrointestinal Toxicity Associated With Long-Term Aspirin Therapy: Consequences and Prevention. *Curr Probl Cardiol*. 2017 May;42(5):146–164. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2017.01.006.
19. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E., Olszewski M., Rainsford K. D., Lanis A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018 Feb;154(3):500–514. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049.
20. Komarov A. L., Shahmatova O. O., Korobkova V. V., Kurilina E. V., Shuleshova A. G., Panchenko E. P. Gastric mucosa condition in patients with coronary artery disease and high risk of gastrointestinal bleeding (register REGATTA-1). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(12):1457–1462. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.12.201224.
Комаров А. Л., Шахматова О. О., Коробкова В. В., Курилина Э. В., Шулешова А. Г., Панченко Е. П. Состояние слизистой оболочки желудка у больных с ишемической болезнью сердца с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (регистр РЕГАТА-1). *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1457–1462. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201224.
21. Buzás G. M. Metabolic consequences of *Helicobacter pylori* infection and eradication. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5226–34. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5226..
22. V Lee M., Baek H., Park J. S., et al. Current *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with subclinical coronary atherosclerosis in healthy subjects: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018 Mar 2;13(3): e0193646. doi: 10.1371/journal.pone.0193646.
23. Kountouras J., Polyzos S. A., Katsinelos P., et al. Cardio-cerebrovascular disease and *Helicobacter pylori*-related metabolic syndrome: We consider eradication therapy as a potential cardio-cerebrovascular prevention strategy. *Int J Cardiol*. 2017;229: 17–18. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.265.
24. Zuin M., Rigatelli G., Del Favero G. et al. Coronary artery disease and *Helicobacter pylori* infection: Should we consider eradication therapy as cardiovascular prevention strategy? *Int J Cardiol*. 2016;223: 711–712. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.320.
25. Fallah Soudabeh, Moradi Nariman, Fadaei Reza, Ahmadi Reza, Azardokht Tabatabaei, Seifi Morteza. *Helicobacter pylori* Infection is a Significant Factor Risk for Hyperhomocysteinemia in the Patients with Coronary Artery Disease. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2016; 59: e16150509. doi: 10.1590/1678–4324–2016150509.
26. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Zharkova M. S., et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–140. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2022–32–4–104–140.
- Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–140. doi: 10.22416/1382–4376–2022–32–4–104–140.
27. Ismaiel A., Popa S-L., Dumitrascu D. L. Acute Coronary Syndromes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: “Un Affaire de Coeur”. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov 30;2020:8825615. doi: 10.1155/2020/8825615.
28. Ismaiel A., Al Srouji N. Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction Assessed Using Myocardial Strain Measured by Speckle Tracking in Non – Alcoholic Fatty Liver Disease – Systematic Review. *Glob J Med Therap*. 2020;2(2):1–8. doi: 10.46982/gjmt.2020.104.
29. Labenz C., Huber Y., Michel M., Nagel M., Galle P. R., Kostev K., Schattenberg J. M. Impact of NAFLD on the Incidence of Cardiovascular Diseases in a Primary Care Population in Germany. *Dig Dis Sci*. 2020 Jul;65(7):2112–2119. doi: 10.1007/s10620–019–05986–9.
30. Koroy P. V., Vitkovskaya M. A., Raevskaya A. I., Dudov T. R., Yagoda A. V. Ischemic heart disease in liver cirrhosis: modern realities. *Lechaschi Vrach*. 2020;(2):6–9. (In Russ.) doi: 10.26295/OS.2020.77.35.001.
Корой П. В., Витковская М. А., Раевская А. И., Дудов Т. Р., Ягода А. В. Ишемическая болезнь сердца при циррозе печени: современные реалии. *Лечащий Врач*. 2020;(2):6–9. doi: 10.26295/OS.2020.77.35.001.
31. Patel S. S., Nabi E., Guzman L., et al. Coronary artery disease in decompensated patients undergoing liver transplantation evaluation. *Liver Transpl*. 2018 Mar;24(3):333–342. doi: 10.1002/lt.25012.
32. Tsai M. C., Yang T. W., Wang C. C., Wang Y. T., Sung W. W., Tseng M. H., Lin C. C. Favorable clinical outcome of non-alcoholic liver cirrhosis patients with coronary artery disease: A population-based study. *World J Gastroenterol*.

- 2018 Aug 21;24(31):3547–3555. doi: 10.3748/wjg.v24.i31.3547.
33. An J., Shim J. H., Kim S. O. et al. Prevalence and prediction of coronary artery disease in patients with liver cirrhosis: a registry-based matched case-control study. *Circulation*. 2014 Oct 14;130(16):1353–62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.
 34. Bassani L., Fernandes S. A., Raimundo F. V., Harter D. L., Gonzalez M. C., Marroni C. A. Lipid profile of cirrhotic patients and its association with prognostic scores: a cross-sectional study. *Arq Gastroenterol*. 2015 Jul-Sep;52(3):210–5. doi: 10.1590/S0004-28032015000300011.
 35. Kalaitzakis E., Rosengren A., Skommevik T. et al. Coronary artery disease in patients with liver cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2010 Feb;55(2):467–75. doi: 10.1007/s10620-009-0738-z.
 36. Northup P. G., Caldwell S. H. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(9): 1064–1074. doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.026.
 37. Eniseeva E. S. Anticoagulation in Patients with Liver Cirrhosis (Literature Review). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 25–30. (in Russ.) doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.3. EDN: ZIJAMH.
Енисеева Е. С. Антикоагулянтная терапия у больных с циррозом печени (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2019; 4(2): 23–28. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.3. EDN: ZIJAMH.
 38. Arykan N. G., Shestopalov A. E., Khvorostinina E. E. et al. Selection of anticoagulant therapy for patients with liver cirrhosis. breast cancer. *Russian Medical Inquiry*. 2022; 6(5): 286–292. (in Russ.) doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-286-292.
Арыкан Н. Г., Шестопалов А. Е., Хворостинина Е. Е. и др. Подбор антикоагулянтной терапии пациентам с циррозом печени. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022; 6(5): 286–292.
 39. Ahmed T., Grigorian A. Y., Messerli A. W. Management of Acute Coronary Syndrome in Patients with Liver Cirrhosis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022 Jan; 22(1): 55–67. doi: 10.1007/s40256-021-00478-6.
 40. Chang W. H., Mueller S. H., Tan Y. Y., Lai A. G. Antithrombotic therapy in patients with liver disease: population-based insights on variations in prescribing trends, adherence, persistence and impact on stroke and bleeding. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Sep 8; 10: 100222. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100222.
 41. Osadchuk A. M., Osadchuk M. M., Zolotovskaya I. A. Thrombotic complications in patients with liver cirrhosis: the current state of the problem. *Therapy*. 2021; 7 (49): 112–117. (in Russ.) doi: 10.18565/therapy.2021.7.112–117. EDN: HKYDIP.
Осадчук А. М., Осадчук М. М., Золотовская И. А. Тромботические осложнения у пациентов с циррозом печени: современное состояние проблемы. *Терапия*. – 2021. – Т. 7. – № 7(49). – С. 112–117. doi: 10.18565/therapy.2021.7.112–117. EDN: HKYDIP
 42. Lai H. C., Chien W. C., Chung C. H., Lee W. L., Wu T. J., Wang K. Y. et al. Atrial fibrillation, liver disease, antithrombotics and risk of cerebrovascular events: A population-based cohort study. *International Journal of Cardiology*. 2016; 223: 829–837. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.297.
 43. Violi F., Vestri A., Menichelli D., Di Rocco A., Pastori D., Pignatelli P. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Liver Disease: An Exploratory Meta-Analysis. *Hepatol Commun*. 2020 May 7; 4(7): 1034–1040. doi: 10.1002/hep4.1513.
 44. Russian Society of Cardiology (RSC). Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11): 4076. (In Russ.) doi: 10.15829/291560-4071-2020-4076.
Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(11): 4076. doi: 10.15829/291560-4071-2020-4076.
 45. Shaheen E. S. Nonalcoholic fatty liver disease and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Journal of Medicine in Scientific Research*. 1. 231. doi: 10.4103/JMISR.JMISR_60_18.
 46. Malehmir M., Pfister D., Gallage S. et al. Platelet GPIIb is a mediator and potential interventional target for NASH and subsequent liver cancer. *Nat Med*. 2019 Apr; 25(4): 641–655. doi: 10.1038/s41591-019-0379-5.
 47. Elhosseiny S., Al Moussawi H., Chalhoub J. M., Lafferty J., Deeb L. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhotic Patients: Current Evidence and Clinical Observations. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan 8; 2019: 4383269. doi: 10.1155/2019/4383269.
 48. Krill T., Brown G., Weideman R. A., Cipher D. J., Spechler S. J., Brilakis E., Feagins L. A. Patients with cirrhosis who have coronary artery disease treated with cardiac stents have high rates of gastrointestinal bleeding, but no increased mortality. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jul; 46(2): 183–192. doi: 10.1111/apt.14121.
 49. Weissman S., Sinh P., Mehta T. I. et al. Atherosclerotic cardiovascular disease in inflammatory bowel disease: The role of chronic inflammation. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2020 Aug 12; 11(5): 104–113. doi: 10.4291/wjgp.v11.i5.104.
 50. Fumery M., Xiaocang C., Dauchet L., Gower-Rousseau C., Peyrin-Biroulet L., Colombel J. F. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis*. 2014 Jun; 8(6): 469–79. doi: 10.1016/j.crohns.2013.09.021.
 51. Simanenkov V. I., Maev I. V., Tkacheva O. N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20(1): 2758. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758.
Симаненков В. И., Маев И. В., Ткачева О. Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(1): 2758. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758.
 52. Jaaouani A., Ismaiel A., Popa S. L., Dumitrascu D. L. Acute Coronary Syndromes and Inflammatory Bowel Disease: The Gut-Heart Connection. *J Clin Med*. 2021 Oct 14; 10(20): 4710. doi: 10.3390/jcm10204710.
 53. Filimon A. M., Negreanu L., Doca M., Ciobanu A., Preda C. M., Vinereanu D. Cardiovascular involvement in inflammatory bowel disease: Dangerous liaisons. *World J Gastroenterol*. 2015 Sep 7; 21(33): 9688–92. doi: 10.3748/wjg.v21.i33.9688.
 54. Zhu Y., Xian X., Wang Z., Bi Y., Chen Q., Han X., Tang D., Chen R. Progress in research on the relationship between atherosclerosis and inflammation. *Biomolecules*. 2018; 8(3): 80. doi: 10.3390/biom8030080.
 55. Badimon L., Peña E., Arderiu G., Padró T., Slevin M., Vilahur G., Chiva-Blanch G. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front Immunol*. 2018 Mar 2; 9: 430. doi: 10.3389/fimmu.2018.00430.
 56. Papa A., Santoliquido A., Danese S. et al. Increased carotid intima-media thickness in patients with inflamma-

- tory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Nov 1;22(9):839–46. doi: 10.1111/j.1365–2036.2005.02657.x.
57. Kristensen S.L., Ahlehoff O., Lindhardsen J. et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death – a Danish nationwide cohort study. *PLoS One.* 2013;8(2): e56944. doi: 10.1371/journal.pone.0056944.
 58. Wei B., Wang J., Zhang Y., Zhao J. Letter: inflammatory bowel disease and risk of myocardial infarction. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Mar;51(6):671–673. doi: 10.1111/apt.15644.
 59. Mironova O.Iu., Isaikina M.A., Khasieva S.A. Atherosclerosis and cardiovascular risk in patients with inflammatory bowel disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(12):1533–1538. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.12.201225.
Миронова О. Ю., Исайкина М. А., Хасиева С. А. Атеросклероз и сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1533–1538. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201225.
 60. Pepe M., Cecere A., D'Alessandro P. et al. Massive stent thrombosis during active ulcerative colitis: the tricky balance between manifest hemorrhagic and concealed thrombotic risk. *Clin Exp Med.* 2018 Nov;18(4):481–485. doi: 10.1007/s10238–018–0522–5.
 61. Held C., White H. D., Stewart R. A.H., Budaj A., et al; STABILITY Investigators. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017 Oct 24;6(10): e005077. doi: 10.1161/JAHA.116.005077
 62. Glassner K.L., Abraham B. P., Quigley E. M.M. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jan;145(1):16–27. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.003.
 63. Ni J., Wu G. D., Albenberg L., Tomov V. T. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;14(10):573–84. doi:10.1038/nrgastro.2017.88.
 64. Pepe M., Carulli E., Forleo C., Moscarelli M., Di Cillo O., Bortone A. S., Nestola P. L., Biondi-Zoccai G., Giordano A., Favale S. Inflammatory Bowel Disease and Acute Coronary Syndromes: From Pathogenesis to the Fine Line Between Bleeding and Ischemic Risk. *Inflamm Bowel Dis.* 2021 Apr 15;27(5):725–731. doi: 10.1093/ibd/izaa160.
 65. Goldstone R.N., Steinhagen R. M. Abdominal Emergencies in Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am.* 2019 Dec; 99(6):1141–1150. doi: 10.1016/j.suc.2019.08.007.
 66. Blaha M.J., Rivera J. J., Budoff M. J., Blankstein R., Agatston A., O'Leary D.H., Cushman M., Lakoski S., Criqui M. H., Szklo M., et al. Association between obesity, high-sensitivity C-reactive protein ≥ 2 mg/L, and subclinical atherosclerosis: Implications of JUPITER from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011;31:1430–1438. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.223768.
 67. Panchenko E.P., Yavelov I. S., Gratsiansky N. A., Kropacheva E. S. National recommendations on antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2009; 8(6), Annex 6. 180–181. (In Russ.)
Панченко Е. П., Явелов И. С., проф. Грацианский Н. А., Крощачева Е. С. Национальные рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009; 8(6), Приложение 6. 180–181
 68. [Clinical guidelines “Ulcerative colitis” Age group: adults]. Ministry of Health of the Russian Federation Publ., (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/193_1. Access: 05.05.202022.
Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Язвенный колит» Возрастная группа: взрослые. 2020; URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/193_1.
 69. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines “Crohn’s disease” Age group: adults. 2020; (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1. Access – 5.05.2022.
Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Болезнь Крона» Возрастная группа: взрослые. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1.
 70. Rungoe C., Basit S., Ranthe M. F., Wohlfahrt J., Langholz E., Jess T. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. *Gut.* 2013 May;62(5):689–94. doi: 10.1136/gutjnl-2012–303285.
 71. Scaldaferri F., Pizzoferrato M., Gerardi V., Lopetuso L., Gasbarrini A. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Oct;46 Suppl: S12–7. doi: 10.1097/MCG.0b013e31826ae849.
 72. Tena-Garitaonaindia M., Arredondo-Amador M., Mascaraque C., Asensio M., Marin J. J.G., Martínez-Augustín O., Sánchez de Medina F. Modulation of intestinal barrier function by glucocorticoids: Lessons from preclinical models. *Pharmacol Res.* 2022 Mar;177:106056. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106056.
 73. Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W., Ockhuizen T., Schulzke J. D., Serino M., Tilg H., Watson A., Wells J. M. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014 Nov 18;14:189. doi: 10.1186/s12876–014–0189–7.
 74. Andersen N.N., Rungoe C., Andersson M., Munkholm P., Pasternak B., Jess T. Tumor Necrosis Factor-Alpha Antagonists And Cardiovascular Disease In Inflammatory Bowel Disease. European Crohn Colitis Organisation Congress Vienna, Austria, February 2013:14–16.
 75. Andersen N.N., Rungoe C., Andersson M., Munkholm P., Pasternak B., Jess T. Tumor Necrosis Factor-Alpha Antagonists And Cardiovascular Disease In Inflammatory Bowel Disease. European Crohn Colitis Organisation Congress, Vienna, Austria, February 14–16. 2013. Available at: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2013/item/19-tumor-necrosis-factor-alpha-antagonists-and-cardiovascular-disease-in-inflammatory-bowel-disease.html>. Access 05.05.2022.
 76. Ostroumova O. D., Kochetkov A. I. The role of disturbances in the structure of the intestinal barrier in the pathogenesis of cardiovascular diseases and the possibility of rebamipide in their correction. *Pharmateka.* 2020; 13:29–41 (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.
Остроумова О. Д., Кочетков А. И. Роль нарушений структуры кишечного барьера в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и возможности ребамипида в их коррекции. *Фарматека.* 2020; 13: 29–41. doi: 10.18565/pharmateka.