



Тромбообразование при воспалительных заболеваниях кишечника: роль факторов риска, маркеры, методы диагностики и направления будущих исследований

Фоминых Ю.А.^{1,2}, Бернгардт Э.Р.¹, Галагудза М.М.¹, Майорова А.М.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, (ул. Акkuratова, д.2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

Для цитирования: Фоминых Ю.А., Бернгардт Э.Р., Галагудза М.М., Майорова А.М. Тромбообразование при воспалительных заболеваниях кишечника: роль факторов риска, маркеры, методы диагностики и направления будущих исследований. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(2): 163–171 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-163-171

✉ Для переписки:
Анна Михайловна Майорова
annamajorova@mail.ru

Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой; профессор кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана

Бернгардт Эдвард Робертович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой; старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории электрокардиологии

Галагудза Михаил Михайлович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Института экспериментальной медицины, заведующий кафедрой патологии, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии

Майорова Анна Михайловна, клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой

Резюме

В работе проведён анализ патогенетических механизмов тромбообразования при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Обсуждаются основные процессы, приводящие к активации коагуляционного каскада, включая хроническое воспаление, эндотелиальную дисфункцию и иммунологические реакции, способствующие развитию тромбозов.

Особое внимание уделено таким факторам риска, как генетическая предрасположенность, сопутствующие заболевания и особенности патогенеза ВЗК. Также рассмотрено влияние препаратов, применяемых для лечения ВЗК, включая глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры и биологические препараты. Оценено, как лекарственная терапия может изменять профили риска тромбообразования и влиять на прогноз пациента.

Представлен анализ современных диагностических маркеров: D-димер, микровезикулы, микроРНК и других, а также методы оценки риска, способствующие диагностике и своевременной профилактике. Обращено внимание на использование антикоагулянтов у пациентов с ВЗК, как на важное направление профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений (ТЭО).

В заключении предложен ряд возможных направлений для будущих исследований: выявление биомаркеров, создание современных алгоритмов оценки риска и оптимизация лечебных стратегий при ВЗК с целью профилактики ТЭО и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: Воспалительные заболевания кишечника, тромбоз, хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, лечение ВЗК, антикоагулянтная терапия, тромбоэмболические осложнения

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: IDDVPO



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-234-2-163-171>

Thrombus formation in inflammatory bowel diseases (IBD): the role of risk factors, markers, diagnostic methods and directions for future research

Yu.A. Fominykh^{1,2}, E.R. Bergardt¹, M.M. Galagudza¹, A.M. Mayorova¹¹ Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, (2, str. Akkuratova, St. Petersburg, 197341, Russia)² St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaysa, St. Petersburg, 194100, Russia)

For citation: Fominykh Yu.A., Bergardt E.R., Galagudza M.M., Mayorova A.M. Thrombus formation in inflammatory bowel diseases (IBD): the role of risk factors, markers, diagnostic methods and directions for future research. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(2): 163–171. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-163-171

✉ *Corresponding author:*

Anna M. Mayorova
annamayorova@mail.ru

Yulia A. Fominykh, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the Clinic; Professor of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Waldman; ORCID: 0000-0002-2436-3813

Edvard R. Bergardt, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the Clinic, Senior Researcher of the Laboratory for Electrocardiology; ORCID: 0000-0002-0734-0791, Scopus Author ID: 16479875400

Mikhail M. Galagudza, Corresponding member of RAS, MD, PhD, Director of the Institute of Experimental Medicine, Head of the Department of Pathology; Professor of Department of Pathophysiology with the Course of Clinical Pathophysiology; ORCID: 0000-0001-5129-9944, Researcher ID: C-8479-2011, Scopus Author ID: 6507925725

Anna M. Mayorova, clinical resident of the first year of study at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the Clinic; ORCID: 0009-0005-9951-2931

Summary

This article analyzes the pathogenetic mechanisms of thrombus formation in inflammatory bowel diseases (IBD). The main processes leading to the activation of the coagulation cascade are discussed, including chronic inflammation, endothelial dysfunction, and immunomodulatory reactions that contribute to the development of thrombosis.

The study pays special attention to risk factors such as genetic predisposition, comorbidities, and features of the pathogenesis of IBD. It also considers the effect of drugs used to treat IBD, including glucocorticosteroids, immunosuppressants, and biological drugs. It evaluates how drug therapy can change thrombus risk profiles and worsen the patient's prognosis.

In addition, the article analyzes modern diagnostic markers, including not only D-dimer, but also microvesicles, microRNA, and many other coagulation indicators. Existing risk assessment scales are presented that facilitate diagnosis and timely adoption of preventive measures. Attention is also drawn to anticoagulant therapy in patients with IBD as an important area for the prevention and treatment of thromboembolic complications.

In conclusion, a number of possible directions for future research are proposed aimed at identifying new biomarkers, creating more accurate risk scales, and optimizing treatment strategies for IBD in order to reduce the likelihood of thrombotic complications and improve the quality of life of patients.

Keywords: Inflammatory bowel disease, thrombosis, chronic inflammation, endothelial dysfunction, IBD treatment, anticoagulant therapy, thromboembolic complications

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включая язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), характеризуются хроническим воспалением слизистой оболочки кишечника и системными изменениями в организме, включая дисфункцию эндотелия и гиперкоагуляцию [1, 2].

ВЗК сами по себе выступают, как независимый клинический индикатор риска развития тромбозов (ТЭО), не связанный с травмами, оперативными вмешательствами и другими состояниями. Кроме того, пациенты с ЯК и БК характеризуются дополнительными

факторами риска (табл. 1), совокупное влияние которых значительно увеличивает шансы возникновения ТЭО у данной группы больных [3, 4, 5].

Связь между венозными и артериальными тромбозами и ВЗК впервые описали в 1936 году Барген и соавторы, представив данные о 18 пациентах с ТЭО [5, 6]. Отмечается, что пациенты, перенесшие эпизод венозных тромбозов (ВТЭ) на фоне ВЗК, как правило, моложе и имеют более высокий риск рецидива тромбозов, а общий уровень смертности от ТЭО, по разным оценкам, может достигать 25%. В то же время, при ряде аутоиммунных

Таблица 1.
Факторы риска тромбозмболических осложнений при ВЗК.

Table 1.
Risk factors for thromboembolic complications in IBD.

Приобретенные состояния	Использование глюкокортикостероидных препаратов; гипергомоцистеинемия; катетеризация периферических и центральных вен; длительная иммобилизация; операции; курение; прием комбинированных оральных контрацептивов и гормональной заместительной терапии; сахарный диабет II типа; ХОБЛ; варикозная болезнь вен нижних конечностей; беременность; синдром мальабсорбции; ожирение; метаболический синдром; травмы; хроническая болезнь почек; застойная сердечная недостаточность; аритмии; злокачественные новообразования; обезвоживание и др.
Врожденные состояния	Полиморфизмы гена протромбина и фактора V (Лейденская мутация), полиморфизм C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы; дефицит антитромбина III; дефицит протеинов C и S; дисфибриногенемия; врожденные пороки сердца; диффузные заболевания соединительной ткани и др.

воспалительных заболеваний, например, целиакии или ревматоидным артритом, столь выраженной ассоциации с ТЭО не наблюдается [6].

Таким образом, как коморбидность пациентов, так и сами ВЗК, приводят к гиперкоагуляционному синдрому, повышая риск ТЭО. Во врачебной практике встречаются как ВТЭ, так и тромбозы артериального русла [7–17]. Кроме того, описаны

случаи множественного венозного тромбоза, а также комбинаций артериальных и венозных тромбозов [5].

Несмотря на то, что ТЭО при наличии ВЗК, часто ассоциированы с высокой активностью заболевания, госпитализацией, операциями и другими факторами, они могут развиваться в период ремиссии [5, 18–22].

Современная медикаментозная терапия ВЗК и риск тромбоземболии

В лечении ВЗК применяют глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, генно-инженерные и другие группы препаратов (табл. 2), каждый из которых влияет не только на воспалительный процесс, но и на коагуляционный каскад, увеличивая или снижая риски ТЭО у пациентов с ВЗК. [12, 23, 24, 25].

Согласно метаанализу, проведенному Smith et al., применение глюкокортикостероидов связано с повышенным риском венозных тромбоземболий, особенно у пациентов с активным воспалением [26]. Результаты другого метаанализа подтверждают, что иммуносупрессоры, такие как азатиоприн и метотрексат, снижают вероятность тромботических осложнений за счет контроля воспалительного ответа [27]. Ингибиторы фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) широко применяются для лечения ВЗК. Вопрос о влиянии этих препаратов на риск тромбоземболических осложнений активно исследуется. Систематический обзор и мета-анализ,

опубликованный в 2014 году, оценил риск ВТЭ у пациентов, получающих ингибиторы ФНО-α. Результаты показали, что применение этих препаратов не связано с повышенным их риском по сравнению с контрольными группами. Авторы пришли к выводу, что ингибиторы ФНО-α являются относительно безопасными в контексте риска ТО. Хотя при этом имеются указания на возможное повышение риска артериальных тромбоземболических событий при использовании ингибиторов ФНО-α, особенно у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [28]. Однако применение ингибиторов JAK может увеличивать вероятность тромбозов, о чем свидетельствуют данные исследования Lee et al. [29]. Таким образом, выбор терапии ВЗК должен учитывать не только противовоспалительную эффективность препаратов, но и их влияние на коагуляционные процессы, что требует комплексного подхода к ведению пациентов.

Таблица 2.
Влияние лекарственных препаратов на риск тромбоземболических осложнений у пациентов с ВЗК.

Table 2.
The influence of drugs on the risk of thromboembolic complications in patients with IBD.

Классы препаратов/ название препарата	Риск ТЭО
Талидомид	Повышение.
Кортикостероиды	Повышение.
Циклоспорин или такролимус	Повышение.
Метотрексат	Повышение.
Препараты 5-АСК	Возможное снижение.
Азатиоприн и 6-меркаптопурин	Возможное снижение; дополнительного риска при исследованиях не наблюдалось.
Ингибиторы фактора некроза опухоли- альфа	Снижение.
Анти-IL-12 и Анти-IL-23	Дополнительного риска при исследованиях не наблюдалось.
Ингибиторы Янус-киназы	Возможное повышение.
Модуляторы сфингозин-1-фосфатных	Дополнительного риска при исследованиях не наблюдалось.
Антиинтегрины	Дополнительного риска при исследованиях не наблюдалось.
Ингибиторы тирозинкиназы (тофацитиниб)	Возможное повышение.
Экулизумаб	Снижение.

Маркеры тромбообразования при ВЗК

Профиль тромбообразования при ВЗК включает широкий спектр биологических показателей, отражающих состояние системы коагуляции и воспаления (табл. 3). Так, повышенные уровни фибриногена, D-димера и фактора фон Виллебранда указывают на активное тромбообразование, причем уровень D-димера демонстрирует прямую корреляцию с тяжестью заболевания у пациентов с ВЗК и часто используется как маркер ТЭО [1, 2]. Укороченное тромбиновое время (ТВ) и повышенная активность факторов V, VII, VIII, X, XI и XII свидетельствуют о гиперкоагуляции. Исследования показывают, что фактор VIII играет ключевую роль в развитии коагулопатий при воспалительных процессах, поскольку его повышенная активность напрямую коррелирует с уровнями провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-альфа. Экспериментальные данные подтверждают, что воспаление способствует повышенной экспрессии фактора VIII в эндотелиальных клетках, что, в свою очередь, увеличивает риск тромботических осложнений. В исследовании Johnson et al., что искусственная индукция воспаления у лабораторных животных приводит к значительному повышению уровней фактора VIII и сопутствующему увеличению риска венозных тромбозов [3, 4, 30].

Показатели фибринолитической активности характеризуются повышением ингибитора активатора плазминогена-1 и снижением тканевого активатора плазминогена, что препятствует эффективному растворению тромбов и связано с увеличенным риском тромбозов [12]. Снижение активности естественных антикоагулянтов, таких как протеин С, протеин S и антитромбин III, наблюдается более чем у 40% пациентов с ВЗК, также сопровождается повышенным риском ТЭО [31, 32].

МикроРНК участвуют в регуляции коагуляционных и воспалительных процессов. Например,

miRNA-223 способствует активации тромбоцитов и усилению воспалительного ответа, что увеличивает риск ТЭО в то время, как miRNA-126 регулирует функции эндотелия, предотвращая его повреждение и снижая вероятность тромботических событий. В последние десять лет микроРНК стали рассматриваться как перспективные биомаркеры тромбозов и гиперкоагуляции, поскольку их уровень в плазме крови коррелирует с активностью коагуляционного каскада и тяжестью воспалительных процессов. Современные исследования демонстрируют, что определение профиля микроРНК может стать эффективным инструментом для ранней диагностики и прогнозирования риска тромботических осложнений [33–36].

Кроме того, увеличение количества тромбоцитов, вероятно вызвано повышением уровней тромбopoэтина и интерлейкина-6, а также обнаружено значительное превышение нормальных значений растворимого лиганда CD40, провоспалительного белка, способного активировать тромбоцитарный каскад коагуляции (рис. 1) [30, 37, 38, 39]. Также клеточные микровезикулы, выделяемые тромбоцитами, эндотелиальными клетками и лейкоцитами и содержащие тканевой фактор и протромботические липиды, достоверно усиливают свертывание крови [35, 36, 40, 41, 42].

Наконец, эндотелиальная дисфункция, сопровождающаяся увеличенным количеством циркулирующих эндотелиальных клеток, рецепторов антикоагулянта эндотелиальных клеток, тромбомодулина и других белков, свидетельствующих о повреждении сосудистой стенки и активации коагуляционных процессов (рис. 1) [12, 30, 43, 44].

Полиморфизм таких генетических маркеров, как гена протромбина (G20210A), гена фактора V (Лейденская мутация) и гена метилентетрагидрофолатредуктазы, способствующего гипергомоцистеинемии, ассоциируются с повышенным риском ТЭО у пациентов с ВЗК [9, 12, 30].

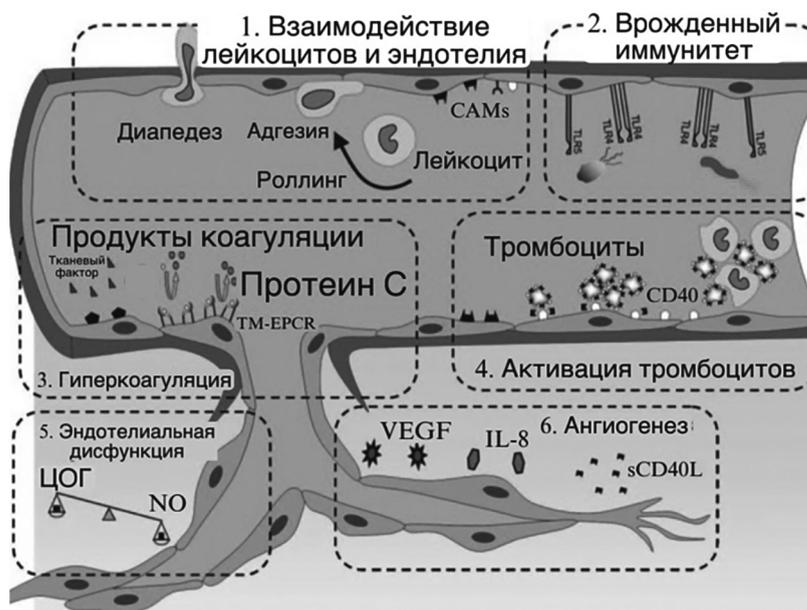
Таблица 3.
Изменения биологических показателей у пациентов с ВЗК, способствующих гиперкоагуляции.
Table 3.
Changes in biological parameters in patients with IBD that contribute to hypercoagulation.

Категория	Показатели
Повышение прокоагулянтов	Повышение фибриногена, факторов V, VII, VIII, X, XI и XII. Снижение фактора XIII. Повышение тромбин-антитромбинового комплекса, фибрино-пептидных A и B;
Уменьшение естественных антикоагулянтов	Уменьшение протеинов С и S, антитромбина III и TFPI;
Уменьшение фибринолитиков	Уменьшение тканевого активатора плазминогена; повышение ингибитора активатора плазминогена 1 типа;
Тромбоцитарные показатели	Тромбоцитоз, повышение MCV. Повышение концентрации выделяемых микровезикул; повышение поверхностного растворимого лиганда CD40;
Эндотелиальная дисфункция	Повышение уровня циркулирующих эндотелиальных клеток; повышение факторов VIII, фактора Фон Виллебранда, циркулирующего тромбомодулина;
Иммунологические	Наличие антифосфолипидных антител; увеличение IL-6 и СРБ.
Прочие	Гипергомоцистеинемия; повышение липопротеинов (a), miRNA-223 и miRNA-126, ФНО-альфа.

Рисунок 1.
Роль микроциркуляторного русла в патогенезе воспалительного заболевания кишечника.

Figure 1.
The role of microvasculature in the pathogenesis of inflammatory bowel disease.

Расшифровка:
ЦОГ- циклооксигеназа;
CAMs- молекулы клеточной адгезии; TM-ЕРСR- комплекс тромбомодулина с эндотелиальным протеином С; sCD40L- растворимый лиганд CD40; TLR-4 и TLR-5 – толл-подобные рецепторы 4 и 5 типа.



1. Взаимодействие лейкоцитов и эндотелия: хронически воспаленный эндотелий демонстрирует повышенную агрегационную и адгезионную способности.
2. Врожденный иммунитет: рецепторы TLR-4 и TLR-5 способствуют активации эндотелия кишечника, увеличивая адгезию и миграцию лейкоцитов, способствуя высвобождению цитокинов слизистой оболочки кишечника.
3. Гиперкоагуляция: при ВЗК происходит нарушение экспрессии и функции протеина С, а повышенная экспрессия тканевого фактора предполагают биологическую важность для активации каскада коагуляции.
4. Активация тромбоцитов: адгезия тромбоцитов к эндотелию характерна для ВЗК, и хорошо известно, что тромбоциты ведут себя аномально как при ЯК, так и при БК.
5. Эндотелиальная дисфункция: внутренние изменения в хронически воспаленной слизистой и нарушения в микроциркуляции лежат в основе сосудистой дисфункции, которая, по-видимому, играет фундаментальную роль в хроническом нерегулируемом воспалении, характеризующем ВЗК.
6. Ангиогенез: усиление ангиогенеза при ВЗК подчеркивает, что неоваскуляризация является основным фактором, способствующим возникновению и поддержанию хронического воспаления кишечника.

1. Leukocyte-endothelium interaction: The chronically inflamed endothelium displays enhanced leukocyte binding capacity and up-regulation of adhesion molecules.
2. Innate immunity: Pattern recognition receptors contribute to the activation of intestinal endothelium, increasing leukocyte adhesion and transmigration and contributing to the cytokine network of the gut mucosa.
3. Hypercoagulability: In IBD, a hypercoagulable state and a prothrombotic condition exist; in particular, the impairment of expression and function of the PC pathway and the overexpression of tissue factor suggest the biological importance of coagulation cascade and its alterations in intestinal inflammation.
4. Platelet activation: The intimate adherence of platelets to the endothelium is characteristic of IBD, and it is well established that platelets behave aberrantly in both UC and CD.
5. Endothelial dysfunction: Intrinsic alterations in the chronically inflamed and remodeled microcirculation underlie vascular dysfunction that seems to play a fundamental role in chronic, deregulated inflammation, which characterizes IBD.
6. Angiogenesis: The enhancement of angiogenesis in IBD highlights neovascularization as a major contributor to the initiation and perpetuation of chronic intestinal inflammation.

Риск-стратификационные модели и шкалы прогнозирования тромбоэмболических осложнений при ВЗК

Показатели гемостаза (повышение концентрации D-димера, фибриногена и тканевого фактора), концентрация микроРНК (miRNA-223, miRNA-126) и микровезикул с протромботическими компонентами на первый взгляд являются очевидными маркерами для стратификации пациентов по уровню риска ТЭО и индивидуализации лечения в этом аспекте. Действительно, для системной оценки риска используются специальные шкалы.

- Шкала VTЭ при ВЗК (IBD-VTE): этот инструмент учитывает активность заболевания, наличие госпитализации и сопутствующих факторов риска. Чувствительность шкалы достигает 85%, а специфичность составляет около 80%. Положительная предиктивная ценность (PPV) составляет 78%, а отрицательная предиктивная ценность (NPV) – 83% [45, 46].

- Шкала Каприни (Caprini Risk Assessment): эта шкала адаптирована для пациентов с ВЗК и включает такие параметры, как хирургическое вмешательство, ограниченная подвижность и использование глюкокортикостероидов. Чувствительность шкалы варьируется от 75% до 90%, в зависимости от исследуемой когорты, а специфичность достигает 85%. PPV и NPV составляют 81% и 86%, соответственно [47, 48].
- Шкала Падуа (Padua Prediction Score): применяется для оценки риска VTЭ у госпитализированных пациентов, включая пациентов с ВЗК. Чувствительность метода достигает 88%, а специфичность составляет 84%. PPV составляет 82%, а NPV – 89% [49].

Использование антикоагулянтов и антиагрегантов для профилактики тромбозов у пациентов с ВЗК

Антикоагулянтная терапия играет важную роль в профилактике тромботических осложнений (ТЭО) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), особенно в периоды высокой активности заболевания или во время госпитализации. Основные цели профилактики – снижение риска тромбозов, предотвращение их рецидивов и минимизация связанных с этим осложнений.

Исследование Nelson et al. показало, что у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) вероятность развития тромботических осложнений значительно выше по сравнению с лицами без ВЗК [50]. В связи с этим, длительная системная терапия антикоагулянтами часто включается в схему лечения пациентов с ВЗК, имеющих в анамнезе венозную тромбозную эмболию, а также у пациентов с фибрилляцией предсердий или механическими сердечными клапанами.

Основные классы антикоагулянтов, используемых в практике:

- Низкомолекулярные гепарины: такие препараты, как эноксапарин и дальтепарин, снижают риск ВТЭ у госпитализированных пациентов [12, 51, 52];

- Пероральные антикоагулянты прямого действия (Ривароксабан, Апиксабан и Дабигатран) всё чаще применяются в амбулаторной практике благодаря удобству дозирования и отсутствию необходимости регулярного мониторинга [52–61].
- Нефракционированный гепарин используется в случаях, когда требуется быстрое достижение антикоагулянтного эффекта [51, 52];
- Антагонисты витамина К (варфарин) редко используются в профилактике ТЭО при ВЗК из-за необходимости строгого контроля МНО [52].

Кроме того, согласно анализу базы данных Nationwide Inpatient Sample, применение ацетилсалициловой кислоты свидетельствует о снижении риска летального исхода и сепсиса у госпитализированных пациентов с ВЗК [58].

Таким образом, антикоагулянты эффективно снижают риск тромбозов, но их применение связано с риском кровотечений, особенно у пациентов с БК и ЯК, имеющих массивное поражение слизистой оболочки кишечника, при этом на сегодняшний день отсутствуют масштабные исследования, оценивающие различия в исходах госпитализации у пациентов с ВЗК, получающих дезагрегантную терапию, антикоагулянты или их комбинацию.

Перспективные направления исследований тромбозов при ВЗК

Несмотря на прогресс в изучении патогенеза тромботических осложнений при ВЗК, остаются нерешёнными ряд проблем. Прежде всего стратификация риска пациентов, т.е. существующие модели (IBD-VTE, Carptini) не являются универсальными и ограничены в использовании только в некоторых группах пациентов, а это требует проведение масштабных исследований для повышения их чувствительности и специфичности. Возможно усовершенствование шкал с помощью технологий искусственного интеллекта, что активно внедряется в настоящее время [33, 34, 62–65]. Имеющиеся шкалы, как правило, не включают генетические маркеры такие, как наличие Лейденской мутации или полиморфизм гена протромбина, которые значительно влияют на риск тромбообразования у пациентов с ВЗК. Также в текущих моделях не определена роль

таких биомаркеров, как D-димер, микровезикулы, микроРНК, что, возможно, снижает их прогностическую ценность. Также существующие шкалы хорошо предсказывают венозные тромботические осложнения, но их чувствительность к прогнозированию артериальных тромбозов остаётся низкой. Кроме того, известные шкалы трудно применимы для динамической оценки риска, так как не учитывают изменения в состоянии пациента и проводимой терапии. Следует отметить в качестве перспективных направлений изучение влияния терапии прямыми оральными антикоагулянтами с лечебной и профилактической целью у пациентов с ВЗК [54, 55]. Также следует отметить существующие проблемы в прогнозировании артериальных тромбозов при ВЗК в отношении выявления факторов риска и профилактических стратегий.

Заключение

Таким образом, механизмы взаимодействия между хроническим воспалением, эндотелиальной дисфункцией и активацией системы гемостаза до конца не изучены. Ряд факторов существенно влияет на вероятность развития тромбозов. Лекарственные средства, в частности глюкокортикостероиды, иммуномодуляторы и биологическая терапия, оказывают двойное влияние: с одной стороны, способствуют снижению воспаления,

а с другой – могут изменять баланс в системе гемостаза, что требует тщательного мониторинга при их назначении. В тоже время, важным направлением исследований остаётся разработка и внедрение комплексных диагностических маркеров и шкал оценки риска ТЭО, в том числе и программ на базе искусственного интеллекта, позволяющих на ранней стадии выявлять гиперкоагуляционный синдром у пациентов с ВЗК.

Литература | References

- Bernstein C.N., Blanchard J.F., Houston D.S., Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2001 Mar;85(3):430–4. PMID: 11307809.
- Danese S., Papa A., Saibeni S., Repici A., Malesci A., Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol.* 2007 Jan;102(1):174–86. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00943.x.
- Yuhara H., Steinmaus C., Corley D.A. Is inflammatory bowel disease an independent risk factor for venous thromboembolism? *Gastroenterology.* 2013; doi: 10.1053/gast.2013.03.002.
- Talbot R.W., Heppell J., Dozois R.R., Beart R.W. Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc.* 1986 Feb;61(2):140–5. doi: 10.1016/s0025-6196(12)65200-8.
- Andrade M.D., Adriana R. et al. Risk of thrombosis and mortality in inflammatory bowel disease. *Clinical and Translational Gastroenterology.* 2018; 9:142. doi: 10.1038/s41424-018-0013-8.
- Alhalabi M. et al. Portal vein thrombosis as extraintestinal complications of Crohn's disease: a case report and review of literature. *Journal of Medical Case Reports.* 2024; 18:246. doi: 10.1186/s13256-024-04560-w.
- Kappelman M.D., Horvath-Puho E., Sandler R.S. et al. Association of inflammatory bowel disease with venous thromboembolism. *Gastroenterology.* 2011. doi: 10.1053/gast.2010.10.045.
- Nguyen G.C., Sam J., Anand N. Increased risk of venous thromboembolism in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2010. doi: 10.1038/ajg.2010.96.
- Danese S., Roda G., Peyrin-Biroulet L. et al. Inflammatory bowel disease: a risk factor for venous thromboembolism? *Lancet.* 2007. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61493-5.
- Saleh T., Fisher A., Lasher M. Vascular complications in inflammatory bowel disease. *J Gastrointest Surg.* 2012. doi: 10.1007/s11605-011-1734-6.
- Williet N., Barreau F., Bessis G. Biomarkers in inflammatory bowel disease: therapeutic implications. *Curr Opin Gastroenterol.* 2016. doi: 10.1097/MOG.0000000000000306.
- Zitomersky N.L., Verhave M., Trenor C.C. Thrombosis and inflammatory bowel disease: a call for improved awareness and prevention. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):458–70. doi: 10.1002/ibd.21334.
- Katsanos A.H., Kosmidou M., Giannopoulos S. et al. Cerebral arterial infarction in inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med.* 2014; 25:37–44. doi: 10.1016/j.ejim.2013.08.702.
- Schneiderman J.H., Sharpe J.A., Sutton D.M. Cerebral and retinal vascular complications of inflammatory bowel disease. *Ann Neurol.* 1979; 5: 331–37. doi: 10.1002/ana.410050405.
- Keyser B.J., Hass A.N. Retinal vascular disease in ulcerative colitis. *Am J Ophthalmol.* 1994; 118: 395–96. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72968-x.
- Vayalambone D., Ivanova T., Misra A. Nonischemic central retinal vein occlusion in an adolescent patient with ulcerative colitis. Case Rep. *Ophthalmol Med.* 2011; 963583. doi: 10.1155/2011/963583.
- Joshi D., Dickel, T., Aga, R. et al. Stroke in inflammatory bowel disease: a report of two cases and review of the literature. *Thrombosis J.* 2008; 6(2). doi: 10.1186/1477-9560-6-2.
- Burke K.E., Bouges S., Freeman H.J. Advances in the management of thromboembolism in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021. doi: 10.1038/s41575-021-00473-9.
- Mehta P., Mahajan S., Yadav V.K. Emerging therapies in IBD: Beyond TNF inhibitors. *Gastroenterology.* 2020; doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.039.
- Sands B.E., Kaplan G.G., Almario C.V. New perspectives on thrombosis in IBD. *Gastroenterology.* 2021. doi: 10.1053/j.gastro.2021.03.003.
- Fiorino G., Morar P., Bombardieri M. Biomarkers in IBD-associated thrombosis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30017-6.
- Loftus E.V., Kane S.V., Sandborn W.J. Predicting complications in IBD. *Am J Gastroenterol.* 2012. doi: 10.1038/ajg.2012.78.
- Cheng K., Faye A.S. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(12): 1231–1241. doi: 10.3748/wjg.v26.i12.1231.
- Colombel J.F., Narula N., Peyrin-Biroulet L. Management strategies to prevent complications in IBD. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2016. doi: 10.1016/j.cgh.2016.01.020.
- Joshi D., Dickel, T., Aga, R. et al. Stroke in inflammatory bowel disease: a report of two cases and review of the literature. *Thrombosis J.* 2008; 6(2). doi: 10.1186/1477-9560-6-2.
- Seo G.S., Chae S.C. Biological therapy for ulcerative colitis: An update. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(37): 13234–13238. doi: 10.1002/ibd.24567.
- Gilreath M., Patel N.C., Suh J., Brill J.V. Gastroenterology Physician Practice Management and Private Equity: Thriving in Uncertain Times. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021; 19(6): 1084–1087. doi: 10.1016/j.cgh.2021.03.015.
- Lopez-Olivo M.A., Tayar J.H., Martinez-Lopez J.A. et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis receiving biologic agents: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(12):3013–3021. doi: 10.1002/art.38714.
- Yao H., Sokas C., Welch H.G. Rising Incidence of Cancer of the Small Intestine: Overdiagnosis and Better Diagnosis of Low-lethality Disease. *Gastroenterology.* 2022;162(6):1749–1751. doi: 10.1053/j.gastro.2022.01.012.
- Giannotta M., Tapete G. et al. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link? *Thrombosis Journal.* 2015; 13–14. doi: 10.1186/s12959-015-0044-2.
- Papa A. et al. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: focus on prevention and treatment. *World Journal of Gastroenterology. WJG.* 2014; 20(12):3173. doi: 10.3748/wjg.v20.i12.3173.
- Severinsen M.T., Kristensen S.R. et al. Venous thromboembolism and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Lancet.* 2011; doi: 10.1016/S0140-6736(10)60965-4.
- Barreiro-de Acosta M., Vallejo N. et al. Evaluation of thrombin generation in inflammatory bowel disease using calibrated automated thrombography. *Thromb Res.* 2016. doi: 10.1016/j.thromres.2016.01.011.
- Carter M.J., Lobo A.J., Travis S.P.L. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2004; 53(5):1–16. doi: 10.1136/gut.2003.036285.

35. Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Lishchinskaya A.A., Li I.A. et al. Efficacy and safety of dual therapy – biological and small molecules in patients with ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;217(9): 5–12. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-217–9–5–12.
- Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А., Ли И.А., и др. Эффективность и безопасность двойной терапии – биологической и малыми молекулами у пациентов с язвенным колитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;217(9): 5–12. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-217–9–5–12.
36. Goessens L., Colombel J.F., Outtier A. et al. European COMBIO study group; Safety and efficacy of combining biologics or small molecules for inflammatory bowel disease or immune-mediated inflammatory diseases: A European retrospective observational study. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(10):1136–1147. doi: 10.1002/ueg2.12170.
37. Yoshida T., Shimizu H., Hamamoto J. Emerging strategies in IBD management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.027.
38. Baumgart D.C., Carding S.R. Inflammatory bowel disease: cause and immune response. *Lancet*. 2007. doi: 10.1016/S0140–6736(07)60689–0.
39. Scharl M., Weber A., Frei P. Thromboembolic events in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; doi: 10.1016/j.cgh.2016.02.003.
40. Ardizzone S., Bollani S., Manzionna G. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol*. 2008. doi: 10.3748/wjg.v14.i4.415.
41. Andersen N.N., Pasternak B., Basit S. Risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015. doi: 10.1016/j.crohns.2015.01.022.
42. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. Venous thromboembolism risk in inflammatory bowel disease. *Blood*. 2002. doi: 10.1182/blood-2002–01–0036.
43. Kappelman M.D., Horvath-Puho E., Sandler R.S. et al. Association of inflammatory bowel disease with venous thromboembolism. *Gastroenterology*. 2011. doi: 10.1053/gast.2010.10.045.
44. Deban L., Correale C., Vetrano S. et al. Multiple pathogenic roles of microvasculature in inflammatory bowel disease: A Jack of all trades. *Am J Pathol*. 2008;172(6):1457–66. doi: 10.2353/ajpath.2008.070593.
45. Talbot R. W. et al. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clinic Proceedings. Elsevier*. 1986; 61(2): 140–145. doi: 10.1016/j.mayocp.1986.02.012.
46. Koutroubakis I.E., Tsiolakidou G. et al. The relationship between coagulation and inflammatory markers in active and quiescent inflammatory bowel disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008; doi: 10.1097/01.meg.0000311258.85349.13.
47. Ungaro R.C., Chang H.L., Cote-Daigneault J. et al. Risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; doi: 10.1016/S2468–1253(19)30411–4.
48. Papa A. et al. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: focus on prevention and treatment. *World Journal of Gastroenterology. WJG*. 2014; 20(12):3173. doi: 10.3748/wjg.v20.i12.3173.
49. Severinsen M.T., Kristensen S.R. et al. Venous thromboembolism and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Lancet*. 2011. doi: 10.1016/S0140–6736(10)60965–4.
50. Nelson A.D., Fluxá D., Caldera F. et al. Thromboembolic Events in Hospitalized Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2023;68(6):2597–2603. doi: 10.1007/s10620–023–07920–6.
51. Greywoode R., Larson J. et al. Risk of Adverse Cardiovascular Outcomes in Postmenopausal Women with Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2024; 69:2586–2594. doi: 10.1007/s10620–024–08348–2.
52. Guliakhina D.E. The effect of warfarin, heparin and new oral anticoagulants (dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban) on the level of coagulation factors: V, VII, VIII, IX, XII, WF. *Bulletin of the North-Western State Medical University named after. I.I. Mechnikov*. 2019; Т. 11(1): 79–92. (In Russ.) doi: 10.17816/mechnikov201911179–92.
- Гуляихина Д.Е. Влияние варфарина, гепарина и новых пероральных прямых антикоагулянтов (дабигатрана этексилата, ривароксабана, апиксабана) на уровень факторов свертывания: V, VII, VIII, IX, XII, WF. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2019; Т. 11(1): 79–92. doi: 10.17816/mechnikov201911179–92.
53. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *NEJM*. 2010; doi: 10.1056/NEJMoa1007903.
54. Raskob G.E., van Es N., Verhamme P. et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *NEJM*. 2018; doi: 10.1056/NEJMoa1711948.
55. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM*. 2009; doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
56. Barger J., Barker N.W. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med*. 1936; 58:17–31. doi: 10.1001/archinte.1936.00170110025002.
57. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *NEJM*. 2009. doi: 10.1056/NEJMoa0906598.
58. Seo G.S., Chae S.C. Biological therapy for ulcerative colitis: An update. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(37): 13234–13238. doi: 10.1002/ibd.24567.
59. Weitz J.I., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *NEJM*. 2017; 376(13):1211–1222. doi: 10.1056/NEJMoa1700518.
60. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *NEJM*. 2017; 377:1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
61. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *NEJM*. 2013; doi: 10.1056/NEJMoa1302507.
62. Meldo A.A., Utkin L.V., Trofimova T.N. Artificial intelligence in medicine: current state and main directions of development of intellectual diagnostics. *Radiation diagnostics and therapy*. 2020;11(1):9–17. (In Russ.) doi: 10.22328/2079–5343–2020–11–1–9–17.
- Мелдо А.А., Уткин Л.В., Трофимова Т.Н. Искусственный интеллект в медицине: современное состояние и основные направления развития интеллектуальной диагностики. *Лучевая диагностика и терапия*. 2020;11(1):9–17. doi: 10.22328/2079–5343–2020–11–1–9–17.
63. Guliyeva A.A. Development of artificial intelligence based on neural networks. *Actual research*. 2022;34(113):6–9. (In Russ.)

- Гулиева А.А. Развитие искусственного интеллекта на основе нейронных сетей. *Актуальные исследования*. 2022;34(113):6–9.
64. Uspenskiy Yu. P., Ivanov S.V., Fominykh Yu. A., Narkevich A.N., Grjibovski A.M., Segal' A.M. Prediction of life-threatening complications of inflammatory bowel disease using neural networks: a practical tool for health care professionals. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;217(9): 20–33. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-217–9–20–33.
- Успенский Ю. П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Наркевич А.Н., Сегаль А.М., Гржибовский А.М. Прогнозирование развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника с использованием нейронных сетей: инструменты для практического здравоохранения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;217(9): 20–33. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-217–9–20–33.
65. Lishchinskaia A.A., Kagramanova A.V. et al. Thromboembolic complications in patients with inflammatory bowel diseases. *Farmateka*. 2019;26(2):10–19. (In Russ) doi: 10.18565/pharmateca.2019.2.10–19.
- Лищинская А.А., Каграманова А.В. и др. Тромбоэмболические осложнения у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Фарматека*. 2019; 26(2):10–19. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2019.2.10–19.