**Воспалительные заболевания кишечника: современные представления о патогенезе, клинических особенностях и кардиоваскулярных рисках**

Аннотация: Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включая болезнь Крона и язвенный колит, представляют собой хронические иммуновоспалительные патологии, оказывающие влияние на желудочно-кишечный тракт и на различные системные органы, включая сердечно-сосудистую систему. В последние годы убедительно продемонстрирована связь между ВЗК и повышенным риском кардиоваскулярных осложнений, несмотря на отсутствие традиционных факторов риска у пациентов. В статье рассматриваются современные представления по патогенезу ВЗК, их клинические особенности и механизмы формирования кардиоваскулярных рисков, включая влияние микробиоты кишечника, воспалительных медиаторов и медикаментозной терапии.

Ключевые слова:  
воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, патогенез, кардиоваскулярные риски.

**Inflammatory bowel diseases: current understanding of pathogenesis, clinical features, and cardiovascular risks**

Abstract: Inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease and ulcerative colitis, are chronic immune-inflammatory pathologies that affect the gastrointestinal tract and various systemic organs, including the cardiovascular system. In recent years, the association between IBD and an increased risk of cardiovascular complications has been convincingly demonstrated, despite the absence of traditional risk factors in patients. The article examines current views on the pathogenesis of IBD, their clinical features and mechanisms of formation of cardiovascular risks, including the influence of intestinal microbiota, inflammatory mediators and drug therapy.

Key words: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, pathogenesis, cardiovascular risks.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к числу которых относят язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), — хронические аутоиммунные патологии, характеризующиеся рецидивирующим клиническим течением, воспалением и структурными поражениями кишечника. За последние десятилетия исследование ВЗК существенно углубилось, появилось понимание системного влияния этих болезней на организм, включая сердечно-сосудистую систему.

Этиология ВЗК остаётся до конца не изученной, однако основные механизмы патогенеза включают нарушение иммунорегуляции, реакцию иммунной системы на антигены собственной микрофлоры кишечника у генетически предрасположенных лиц, а также влияние экзогенных факторов. Модификация микробного пейзажа кишечника, связанная с изменениями образа жизни, питанием, стрессом и применением антибиотиков, приводит к дисбактериозу, нарушению барьерных функций слизистой оболочки и высвобождению агрессивных метаболитов, способствующих проникновению патогенов в слизистую [1].

Реализация патологии требует сочетания ряда факторов: генетической предрасположенности, внешних влияний, изменений кишечной проницаемости и количественного состава флоры. Системная воспалительная реакция при ВЗК опосредуется как врождёнными, так и приобретёнными звеньями иммунитета, среди которых ключевую роль играют провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6). Высокие показатели воспалительных маркеров — С-реактивного белка (СРБ), циркулирующих иммунных комплексов и специфических антител — отражают степень активности иммунного процесса.

На уровне слизистой оболочки при ВЗК отмечается нарушение дифференцировки клеток, снижение концентрации защитных муцинов, сдвиг экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR), обусловливающих реакцию на бактериальные компоненты — факторы, запускающие включение неспецифического иммунитета и поддержание локального и системного воспаления.

Сходные иммунопатологические механизмы при ВЗК и атеросклерозе определяют перекрёстные риски формирования кардиоваскулярных осложнений. В основе развития атеросклеротических поражений сосудов лежит депонирование холестерина, пролиферация гладкомышечных клеток, разрастание соединительной ткани, образование атеросклеротической бляшки. Критическую роль в этих процессах играет хроническое воспаление — высвобождение цитокинов, протеаз, активация макрофагов, лимфоцитов и тромбоцитов, изменение профиля липидов [2].

Воспалительные маркеры, такие как СРБ и IL-6, рассматриваются современными рекомендациями как независимые предикторы развития сердечно-сосудистых событий. В дополнение, бактериальный эндотоксин, образование которого усиливается при дисбактериозе, способен активировать атерогенные процессы, особенно на фоне хронических инфекций и курения. Факторы, нарушающие состав и функции кишечной микробиоты (диета, антибактериальная терапия, стресс), приводят к увеличению условно-патогенных видов, нарушению барьерной функции и усилению продукции ТМАО — сигнального метаболита, ассоциированного с высоким риском атеросклероза.

Повышенная частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) отмечена у пациентов с различными аутоиммунными патологиями — ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, псориазом. Традиционно кардиоваскулярный риск связывают с факторами как курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ожирение. Однако у больных ВЗК наблюдается повышенный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) даже при относительно низкой встречаемости этих факторов [3].

В отдельных популяциях, например среди женщин с ЯК в возрасте 30–34 лет, риск ИБС значительно превосходит таковой в общей популяции. Метаанализ исследований, включающих более 155 тысяч больных ВЗК, подтверждает наибольшую частоту ИБС среди женщин и пациентов молодого возраста по сравнению с контрольными группами. В то же время, ряд исследований демонстрируют отсутствие дополнительного риска развития острого коронарного синдрома (ОКС) у страдающих БК и ЯК после поправки на традиционные факторы, а некоторые предполагают даже более низкий уровень смертности от ССЗ у этой группы.

Системное воспаление при ВЗК способствует формированию эндотелиальной дисфункции, нарушению липидного профиля (снижению уровня ЛПВП и повышению ЛПНП), изменению показателей гемостаза и гиперкоагуляции, что предрасполагает к атеросклеротическим и тромбоэмболическим осложнениям. Исследования продемонстрировали увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий — маркера субклинического атеросклероза — у больных ВЗК.

В качестве патофизиологических механизмов выделяют рост экспрессии провоспалительных цитокинов (ФНО-α, IL-6, сосудистого эндотелиального фактора роста), которые напрямую вовлечены в процессы атерогенеза. ФНО-α стимулирует повреждение эндотелия, а его ингибирование инфликсимабом связано с улучшением сосудистой функции. Нарушение свертываемости крови проявляется тромбоцитозом, повышением уровней факторов V, VIII, фибриногена, дефицитом антитромбина III, гипергомоцистеинемией — всё это способствует увеличению частоты тромбоэмболических осложнений (риск выше в 2–3 раза, особенно во время атаки ВЗК) [4].

Обращает на себя внимание роль Toll-подобных рецепторов — TLR-2 и TLR-4, связывающих воспалительные сигналы кишечной микробиоты с атерогенезом, а также влияние бактериальных метаболитов, передающихся по оси «кишечник-сосуд» и модулирующих реакцию сосудистой стенки.

В стандартное лечение ВЗК входят аминосалицилаты, глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты и препараты биологической терапии. Каждая из этих групп ассоциирована с определёнными кардиоваскулярными рисками и побочными эффектами. Применение производных 5-аминосалициловой кислоты способно индуцировать миокардит и перикардит, требует отмены препарата и коррекции терапии. Системная терапия глюкокортикостероидами связана с повышенным риском артериальной гипертензии, атерогенеза, нарушением углеводного обмена и ожирением, даже при низких дозах.

Иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, иногда провоцируют кардиогенные побочные эффекты: аритмии, фибрилляцию предсердий, QT-пролонгацию, гипертензию, венозный тромбоз. Биологические препараты ассоциированы с аритмогенным риском и требуют особого мониторинга, особенно у пациентов с наличием сердечной недостаточности. Корректное назначение медикаментов, соблюдение профилактики и контроль над кардиоваскулярным риском становятся важнейшей задачей ведения таких пациентов [5].

Обеспечение эффективного контроля воспаления при ВЗК, коррекция микробиоты кишечника, своевременное назначение статинов и иммуносупрессивной терапии, наряду с регулярным наблюдением за показателями липидного профиля, гемостаза и маркерами воспаления — возводятся в ранг стратегических мер по снижению кардиоваскулярных рисков. Мониторинг уровня маркеров воспаления (СРБ, IL-6), оценка толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, определение гемостатических показателей позволяют своевременно выявлять субклинические проявления и корректировать лечебную стратегию.

Современные данные подтверждают необходимость индивидуального подхода к ведению больных ВЗК с учётом сердечно-сосудистых сопутствующих патологий, а также интеграции профилактических и терапевтических мероприятий, направленных на минимизацию системного осложнения воспалительного процесса [6].

Воспалительные заболевания кишечника оказывают значимое влияние на сердечно-сосудистую систему через сложные иммуновоспалительные механизмы, нарушение микробиоты, дисфункцию эндотелия и гемостаза. Независимо от наличия классических кардиоваскулярных факторов риска, у пациентов с ВЗК отмечается рост сердечно-сосудистых осложнений. Хроническое воспаление и медикаментозная терапия ВЗК требуют пристального мониторинга, профилактики и индивидуального ведения, что обеспечивает сохранение качества жизни и снижение риска летальных исходов.

Список использованных источников:

1. Ramos G., Papadakis K. Mechanisms of Disease: Infl ammatory Bowel Diseases. Mayo Clin. Proc, 2019, vol. 94, no. 1, pp. 155–165. doi:10.1016/j.mayocp.2018.09.013

2. Th e global, regional, and national burden of infl ammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, vol. 5, no. 1, pp. 17–30. doi:10.1016/S2468–1253(19)30333–4

3. Dahlhamer J. M., Zammitti E. P., Ward B. W., Wheaton A. G., Croft J. B. Prevalence of infl ammatory bowel disease among adults aged >/=18 years – United States, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016, vol. 65, no. 42, pp. 1166–1169. doi:10.15585/mmwr.mm6542a3

4. Turner D., Ricciuto A., Lewis A., et.al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Infl ammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Th erapeutic Goals for Treat- toTarget strategies in IBD. Gastroenterology, 2021, vol. 160, no. 5, pp. 1570–1583. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.031

5. Manninen P., Karvonen A. L., Huhtala H., et al. Mortality in ulcerative colitis and Crohn’s disease. A populationbased study in Finland. J Crohns Colitis, 2012, vol. 6, no. 5, pp. 524–528. doi:10.1016/j.crohns.2011.10.009

6. Kuenzig M. E., Manuel D. G., Donelle J., Benchimol E. I. Life expectancy and health- adjusted life expectancy in people with infl ammatory bowel disease. CMAJ, 2020, vol. 192, no. 45, E1394-E1402. doi:10.1503/cmaj.190976