

УДК 616.12-06:616.34-002]-07

## **ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: КОМОРБИДНОСТЬ ИЛИ ПОЛИМОРБИДНОСТЬ?**

**О.В. Хлынова\*, А.В. Туев, Л.М. Василец, Е.С. Кузнецова**

*Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия*

## **CARDIOVASCULAR AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: COMORBIDITY OR POLYMORBIDITY?**

**O.V. Khllynova\*, A.V. Tuev, L.M. Vasilets, E.S. Kuznetsova**

*Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

---

Представлен обзор литературы, посвященный описанию вопроса о сочетанном течении заболеваний сердечно-сосудистой системы среди лиц с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) (болезнь Крона и язвенный колит). Проанализированы данные о распространенности, общности этиологических и патогенетических факторов, особенностях клинической картины у пациентов с ВЗК при их ассоциированном течении с рядом заболеваний сердечно-сосудистой системы. Приведены результаты работ по характеристике особенностей генетического, иммунологического и гемостезиологического профиля пациентов при синтропии заболеваний.

**Ключевые слова.** Патология сердечно-сосудистой системы, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит.

The review of literature, devoted to the problem of associated course of cardiovascular diseases among patients with inflammatory bowel diseases (IBD) (Crohn's disease and ulcerous colitis) is presented in the paper. The data on the prevalence, common etiological and pathogenetic factors, peculiarities of clinical picture in IBD patients, when associated with a number of cardiovascular diseases, were analyzed. The results of work aimed at characterization of peculiar features of patients' genetic, immunological and hemostesiological profile with syntropia of these diseases are indicated.

**Key words.** Cardiovascular pathology, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerous colitis.

---

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются наиболее тяжелыми хроническими заболеваниями же-

лудочно-кишечного тракта. Их следует рассматривать как системные заболевания с множественной иммунной патологией, в связи с чем клиницистов всегда интересую-

---

© Хлынова О.В., Туев А.В., Василец Л.М., Кузнецова Е.С., 2017

тел. +7 (342) 239 31 95

e-mail: olgakhlynova@mail.ru

[Хлынова О.В. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор кафедры госпитальной терапии; Туев А.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии; Василец Л.М. – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; Кузнецова Е.С. – студентка VI курса лечебного факультета].

ют не только местные изменения или осложнения ВЗК, связанные непосредственно с воспалением в пищеварительной трубке, но и внекишечные или системные проявления заболеваний [11].

Хорошо известно, что в некоторых случаях ВЗК дебютируют с нетипичных клинических симптомов, а именно с неспецифических внекишечных нарушений. Это создает определенные трудности в их диагностике и в ряде случаев отодвигает сроки постановки правильного диагноза на несколько лет, что негативно сказывается на прогнозе заболевания. Кроме того, внекишечные проявления нередко снижают общее качество жизни значительно больше, чем типичные симптомы при определенных фенотипах ВЗК [22]. Общие системные осложнения и внекишечные проявления ВЗК традиционно классифицируют по патогенетическому принципу: 1. Изменения, возникающие вследствие системной гиперсенситизации – поражения суставов, глаз, кожи, слизистой оболочки рта. 2. Обусловленные бактериемией и антигенемией в портальной системе – поражения печени и билиарного тракта. 3. Развивающиеся вторично при длительных нарушениях в толстой кишке – анемии, электролитные расстройства. При этом частота внекишечных проявлений ВЗК составляет, по данным разных авторов, от 5 до 55 %. Большинство крупных исследований свидетельствует о большей распространенности внекишечных проявлений при БК по сравнению с ЯК [6]. В то же время отдельные работы демонстрируют примерно одинаковую частоту их встречаемости при различных вариантах ВЗК [11].

Если рассматривать патологию сердечно-сосудистой системы у лиц с ВЗК, то на сегодняшний день это один из самых малоизу-

ченных моментов. В настоящее время опубликовано несколько сообщений о развитии перикардитов у больных ВЗК, частом выявлении нарушений ритма сердца по типу атрио-вентрикулярных блокад, развитии амилоидоза сердца, дилатационной миокардиопатии и эндомикардиального фиброза [21].

Опубликовано также клиническое наблюдение за 27-летним пациентом с установленным диагнозом ЯК, у которого через 2 года от начала заболевания развилась нестабильная стенокардия. При этом с помощью ангиографического исследования удалось доказать наличие у него диффузного тромбоза коронарных сосудов [21].

Также был описан случай развития у 76-летнего мужчины с ЯК острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST. В результате проведенной у него коронарографии было установлено наличие аневризмы проксимального сегмента левой передней нисходящей артерии и аневризмы промежуточной ветви, а также окклюзии огибающей коронарной артерии [24].

Согласно результатам исследований, проведенных в Дании, у пациентов с ВЗК, выписанных из стационара после первого эпизода ОКС и инфаркта миокарда (ИМ), сохранялся повышенный риск смерти от сердечно-сосудистых событий, особенно в случае недостижения у них ремиссии ВЗК. Так, смертность за 30-дневный период после выписки из стационара составила 16,2 % у лиц с ВЗК и 15,4 % у пациентов без сопутствующей патологии. В то же время при сохранении ремиссии уровень риска после перенесенного ИМ в течение 4 лет наблюдения оставался аналогичным таковому у пациентов без ВЗК.

Обобщенные сведения по этим исследованиям представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Конечные точки у больных ВЗК после первого эпизода ИМ (Me[LQ; UQ])**

Конечные точки для переживших более 30 дней	Любое ВЗК	Персистирующая активность ВЗК	Обострение ВЗК
Общая смертность	1,14 [1,01; 1,28]	2,04 [1,53; 2,73]	2,25 [1,61; 3,15]
Рецидив инфаркта миокарда	1,21 [0,99; 1,49]	1,98 [1,09; 3,61]	3,09 [1,79; 5,32]
Сердечно-сосудистые события	1,17 [1,03; 1,34]	1,73 [1,19; 2,50]	2,04 [1,35; 3,06]

В работе американского ученого N. Singh продемонстрирован высокий риск развития цереброваскулярных событий (скорректированное отношение шансов (ОШ) – 1,18, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,09–1,27), в том числе ишемического и геморрагического инсульта и ишемической болезни сердца; ОШ = 1,19; 95% ДИ – 1,08–1,31) у пациентов с ВЗК, особенно у лиц женского пола. Так, по сравнению с мужчинами, у женщин вероятность цереброваскулярных событий (95% ДИ – 1,17–1,41) оказалась на 28 % выше, а ишемической болезни сердца (95% ДИ – 1,18–1,35) – на 26 % [27].

Также большинство исследований последних лет посвящено описанию и изучению совместного течения и этиопатогенетической связи между ВЗК и болезнью Такаясу [13, 14, 18, 32, 35], ВЗК и системным атеросклерозом [1], ВЗК и сосудистым тромбозом [31].

Болезнь Такаясу – это хронический васкулит, при котором последовательно поражаются аорта и ее главные ветви, она также известна как «болезнь отсутствия пульса», аортоартериит, синдром дуги аорты [19].

Распространенность данной патологии составляет 2,6 на 1 млн человек. Болезнь Та-

каясу в большинстве случаев диагностируется в возрасте 30–40 лет и встречается в 9 раз чаще среди женщин [12]. Высокий уровень распространенности других аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Крона и ЯК) у пациентов с болезнью Такаясу дает основание думать о наличии вероятной патогенетической связи между этими заболеваниями.

На данный момент в мире зарегистрировано всего 60 случаев ассоциации болезни Такаясу с БК [14] и 50 с ЯК [18]. Особенности этих ассоциаций представлены в табл. 2.

Хотя впервые сообщения об ассоциации болезни Такаясу и ВЗК начали появляться с 1970 г. [26, 28], первая работа в виде обобщающей статьи была опубликована под руководством R. Kusunoki только в 2011 г. [14]. Она включала в себя описание 37 пациентов, у каждого из которых были диагностированы оба этих заболевания одновременно, у 25 из них отмечалось начало болезни Такаясу одновременно или после манифестации болезни Крона. Еще в одном исследовании Renu и его коллег было указано что при коморбидности болезни Такаясу и БК пациенты в данной клинической ситуации, как правило, моложе на момент постановки диагноза, чем при изолированных формах заболеваний, и у них чаще встречаются системные симптомы заболеваний [9].

Ассоциация болезни Такаясу и БК поднимает вопрос – является ли наличие этих двух различных гранулематозных заболеваний у одного пациента более чем совпадением? Интересно, что K. Maksimowicz-McKinnon и G. Hoffman [16] отметили общие черты этих заболеваний, несмотря на их различные клинические проявления. При обеих нозологиях страдают преимуще-

ственно женщины молодого возраста, патогенез обоих заболеваний связан с ТН-1 лимфоцитами и гранулематозным воспалением, а также обе патологии имеют определенную генетическую детерминированность [17]. Значительный риск развития

БК связан с такими генами, как NOD2/CARD15, IBD5 и DLG5 [8], а IL-23R и IL-12B являются ответственными за формирование генетической предрасположенности при БК и ЯК, определяя при этом и фенотип заболевания [7, 34].

Таблица 2

### Примеры ассоциированного течения язвенного колита (ЯК) и артериита Такаясу (АТ)

Автор, год	Пол	Возраст, в котором диагностирован		Клиническое значение
		ЯК	АТ	
Ishikawa et al., 1993	ж	27	30	Через десять лет пациент умер от ИМ
Nomoto et al., 2006	ж	14	18	Сильная пульсирующая головная боль
Balamtekin et al., 2009	ж	14	15	Сильная боль в животе, несмотря на хорошо контролируемый ЯК
Sato et al., 1994	ж	До 14	14	Односторонняя шейная боль и высокая температура
Kashima et al., 2010	ж	До 25	25	Тяжелая аортальная регургитация
Takahashi et al., 2011	м	25	29	Ассоциация АТ и ЯК у мужчины
Shibata et al., 2002	ж	До 42	42	Развитие АТ через 4 месяца после полной колэктомии
Morita et al., 1996	ж	19	23	Развитие АТ через 1 месяц после родов
Masuda et al., 2002	ж	41	10	Диагностированный ЯК и рак прямой кишки
Masuda et al., 2002	ж	20	13	Молниеносный ЯК
Hokama et al., 2003	ж	До 36	36	Стул с кровью
Mobini et al., 2012	ж	33	35	Потеря веса, нарушение мозгового кровообращения

Примечание: ж – женский; м – мужской.

В свою очередь, G. Terao с группой исследователей провели сканирование генома 167 случаев болезни Такаясу и 663 здоровых людей из контрольной группы с помощью Illumina Infinium Human Exome Bead Chip с последующим исследованием репликации. Ими было установлено, что область, ответственная за IL-12B, находящаяся на 5-й хромосоме, и область, ответственная за Мах-подобный протеин (MLX), расположенная на 17-й хромосоме, обладают важными связями, и обнаружение этих чувствительных локусов откроет новые возможности для понимания основных механизмов патогенеза болезни Такаясу [30]. Результаты этих исследований показали, что IL-12B в комбинации с человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA – B\*52:01) играет основополагающую роль

в патофизиологии болезни Такаясу, а также что общие аутоиммунные механизмы лежат в основе патофизиологических процессов болезни Такаясу и других аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз и ВЗК, в которых IL-12B играет особую роль генетически предрасполагающего фактора [16, 29].

Исследования последних лет доказывают наличие патофизиологической связи ВЗК и с атеросклерозом. Более того, развитие системного воспаления с высвобождением цитокинов и молекул клеточной адгезии выдвигается в качестве механизма микрососудистой эндотелиальной дисфункции, что, в свою очередь, является первоначальным звеном, которое запускает как атеросклеротический процесс, так и иммунное воспаление пищеварительной трубки. Таким обра-

зом, можно предположить, что ВЗК являются предрасполагающим заболеванием для развития системного атеросклероза, а значит, существенно увеличивают риск его развития.

В исследовании, проведенном учеными университета Акдениз, была представлена оценка риска развития атеросклероза у больных с ВЗК без атерогенных факторов риска лишь на основе изучения у них толщины комплекса интима-медиа (СИМТ) и скорости пульсовой волны (PWV) [1]. Известно, что СИМТ и PWV – это ранние маркеры субклинического атеросклероза: увеличение СИМТ развивается в результате пролиферации гладких мышц интимы и накопления атерогенных частиц, а PWV отображает степень ригидности артериальной стенки.

При этом основные клинико-лабораторные показатели у пациентов с ВЗК и в контрольной группе не имели статистически значимых различий (табл. 3) [1].

Однако величины СИМТ и PWV у пациентов с ВЗК оказались значительно выше по сравнению со здоровыми пациентами (табл. 4). При этом существенной разницы в значении СИМТ и PWV между пациентами с ЯК и БК найдено не было [1].

Таким образом, по результатам данного исследования можно предположить, что ВЗК являются независимым фактором развития атеросклероза и, следовательно, могут быть причиной высокого риска развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в популяции.

Существуют доказательства нарушений прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической активности как факторов, предрасполагающих к тромбозу при ВЗК. Состояние гиперкоагуляции у таких пациентов в итоге приводит к развитию легочной эмболии, тромбозов глубоких вен, почечных

артерий, сосудов головного мозга, коронарных артерий и венозных тромбозов брыжечной, портальной и печеночной вен. Венозная тромбоэмболия чаще отмечается у больных старшего возраста и при более тяжелом течении болезни. Однако в последних

Таблица 3

**Основные характеристики пациентов с ВЗК и контрольной группы**

Показатель	ВЗК, n = 40 (M ± σ)	Контрольная группа, n = 40 (M ± σ)	Значение p
Возраст, лет	38,4 ± 6,5	38,25 ± 6,4	0,97
Креатинин, мг/дл	0,78 ± 0,12	0,79 ± 0,14	0,76
Общий уровень холестерина, мг/дл	178,2 ± 20,6	170,1 ± 21,8	0,10
ЛНП, мг/дл	107,5 ± 21,4	99,0 ± 20,3	0,06
ЛПВП, мг/дл	52,2 ± 12,0	49,5 ± 10,6	0,41
Триглицериды, мг/дл	109,4 ± 48,5	117,2 ± 50,0	0,53
Систолическое АД, мм рт. ст.	117,6 ± 10,0	116,9 ± 10,0	0,80
Диастолическое АД, мм рт. ст.	74,0 ± 7,6	71,2 ± 7,2	0,16
СОЭ, мм/ч	21,4 ± 12,4	16,1 ± 3,0	0,18
С-реактивный белок	0,44 ± 0,37	0,23 ± 0,07	0,002
Уровень глюкозы в крови натощак, мг/дл	88,3 ± 8,1	84,8 ± 8,4	0,62
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,7 ± 1,94	23,7 ± 1,56	0,76

Таблица 4

**Сравнение групп по толщине комплекса интима-медиа и скорости распространения пульсовой волны (p < 0,001)**

Показатель	ВЗК, n = 40 (M ± σ)	Контрольная группа, n = 40 (M ± σ)
СПВ, м/с	7,17 ± 0,92	5,97 ± 0,54
Maximum СИМТ, мм	0,86 ± 0,11	0,76 ± 0,06
Mean СИМТ, мм	0,74 ± 0,09	0,66 ± 0,06

публикациях [31] сообщается о 17 случаях венозного тромбоза среди больных 14–50 лет (средний возраст – 32 года), чаще у женщин.

Хронический воспалительный ответ предложен в качестве механизма, участвующего в активации свертывающей системы, который может привести к системному тромбозу. Анализ масштабности проблемы позволил установить, что частота системной тромбоэмболии при ВЗК варьирует в пределах 1–7 % и достигает 39 % [3, 9, 29]. В исследовании С. Bernstein с соавт. [2] установлено, что заболеваемость тромбозом глубоких вен и тромбоэмболией легочной артерии в 3 раза выше среди больных с ВЗК по сравнению со здоровым населением. В дополнение к этому установлено, что ВЗК встречается реже среди пациентов, которые имеют гемофилию и болезнь Виллебранда [33].

Многие факторы, которые могут привести к тромбозу при ВЗК, в настоящее время известны [31], среди них: наследственные факторы риска – мутации гена протромбина G20210A и мутация фактора Лейдена (FVL); приобретенные факторы – воспаление и острые заболевания; продолжительная иммобилизация; хирургические вмешательства; заместительная гормональная терапия; катетеризация центральных вен; гипергомоцистеинемия; курение.

В исследовании N. Halsam и соавт. [10] было обнаружено, что FVL встречается наиболее часто среди пациентов с БК по сравнению с больными ЯК и здоровыми пациентами. Н. Liebman в своем ретроспективном исследовании [15] обнаружил FVL в 36 % случаев ВЗК с тромбозом. В этом же исследовании он подсчитал наличие 23 совпадений ВЗК и FVL, что в разы больше по сравнению с группой здоровых пациентов, и риск раз-

вития венозных тромбозов оказался в 5 раз больше при ВЗК по сравнению с группой лиц с ВЗК без тромбоза.

В настоящее время изучена также связь между гипергомоцистеинемией и развитием тромбозов при ВЗК. Гипергомоцистеинемия может быть наследственной и также проявляться связью с дефицитом кофакторов, таких как витамин B<sub>6</sub>, фолиевая кислота и B<sub>12</sub>, которые участвуют в метаболизме гомоцистеина. Гомоцистеин – тиалактон, образует агрегаты с ХС ЛПНП, что приводит к формированию пенистых клеток и способствует реактивации кислородосодержащих радикалов. Кислородосодержащие радикалы приводят к эндотелиальной дисфункции, что, в свою очередь вызывает чрезмерную активацию и агрегацию тромбоцитов. Реактивные радикалы кислорода также вносят свой вклад в развитие тромбоза путем окисления ЛПНП, что приводит к перекисному окислению липидов, вызывая пролиферацию гладкой мускулатуры сосудистой стенки. Так, в двух исследованиях, изучающих совместное течение ВЗК и гипергомоцистеинемии, уровни гомоцистеина оказались значительно выше у лиц с ВЗК по сравнению со здоровыми участниками исследования [20, 23].

Системное воспаление воспринимается как значимый протромбиновый стимул. В то время как воспалительные осложнения увеличивают прокоагулянтные факторы, происходит снижение естественных антикоагулянтов и фибринолитической активности. Гемостатические изменения при ВЗК связаны с активностью и тяжестью заболевания. Изменения гемостаза были широко исследованы в экспериментальных и клинических исследованиях. Были обнаружены изменения активности и количества тромбоцитов. Доказано, что тромбоцитоз и сред-

ний объем тромбоцита связан с активностью ВЗК. Так, выраженная активации белков, таких как Р-селектин,  $\text{gp53}$  и CD40-лиганд, увеличивается как при БК, так и при ЯК. Уровень плазменного лиганда CD40 связан с распространенностью морфологического поражения при ВЗК [5].

Другим показателем активации свертывания крови у пациентов с ВЗК является увеличение тромбина. Так, протромбиновое свойство болезни было доказано выделенным эндогенным тромбиновым соединением – особым тромбиновым показателем активации коагуляции у пациентов с ВЗК. Это образование тромбина увеличивалось параллельно с повышением величины С-реактивного белка и степени активности заболевания [25].

Как и при всех воспалительных осложнениях, ингибирование фибринолитической системы наблюдается также у пациентов с ВЗК. Было обнаружено снижение тканевого активатора плазминогена (ТАП) и увеличение ингибитора активатора плазминогена (РАИ). Кроме этого, уровень аутоантител против соединений свертывающей системы, особенно фосфолипидов и белка S, был значимо выше у лиц с ВЗК, чем в группе здоровых [4].

Все эти изменения в системе гемостаза у пациентов с ВЗК, безусловно, имеют и большое клиническое значение. Так, M. Grainge и соавт. исследовали риск возникновения венозной тромбоэмболии в разные периоды ВЗК и обнаружили, что в случае атаки заболевания риск наиболее высок на догоспитальном этапе по сравнению с пациентами, которые были вовремя госпитализированы. Этот риск высок как при впервые возникшей атаке, так и при обострении хронического заболевания

и минимален при ремиссии. Коэффициент опасности тромбоэмболий во время первой атаки заболевания в амбулаторных условиях составил 15,8 (9,8–25,5), при обострении хронического процесса (рецидиве) – 3,2 (1,7–2,3), в период ремиссии – 2,2 (1,5–3,2) [8].

Таким образом, несмотря на то что сердечно-сосудистые события у больных с ВЗК являются редкостью, нет точных эпидемиологических данных относительно их реальной распространенности и прогноза. Более того, до сих пор остается вопросом: патология сердечно-сосудистой системы у пациентов с ВЗК – это коморбидность или полиморбидность?

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Alkan E., Serkan M., Yildirim B.* Atherosclerosis in inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25 (1): 20–25.
2. *Bernstein C., Blanchard J., Houston D., Wanda A.* The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *J Thromb Haemost* 2001; 85: 430–434.
3. *Bodegraven A., Schoorl M., Baak J., Linskens R.* Hemostatic imbalance in active quiescent ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2001; 96: 487–493.
4. *Danese S., Papa A.* PAI-1 and TAFI in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 826–828.
5. *Esmon C.* Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1343–1348.
6. *Evans P.E., Pardi D.S.* Extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Focus on the musculoskeletal, dermatologic, and ocular manifestations. *Med Gen Med* 2007; 9 (1): 55.

7. *Glas J., Seiderer J., Wagner J.* Analysis of IL12B gene variants in inflammatory bowel disease. PLOS ONE. 2012; 7 (3): Article ID e34349.
8. *Grainge M., West J., Card T.* Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: A cohort study. J Lancet 2010; 375: 657–663.
9. *Grip O., Svensson P., Lindgren S.* Lindgren inflammatory bowel disease promotes venous thrombosis earlier in life. Scand J Gastroenterol 2000; 35: 619–623.
10. *Haslam N., Standen G., Probert C.* An investigation of the association of the factor V Leiden mutation and inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 1289–1291.
11. *Hitomi S., Atsushi K., Shigeaki N.* Extra intestinal complications of inflammatory bowel disease. J Nat Defense Med College 2002; 27 (1): 36–42.
12. *Kahn M., Peltier A., Meyer O., Piette J.* Aorto-arterite non spécifique (maladie de Takayasu). Les maladies systemiques. Paris: Flammarion Medecine Sciences 1991; 713–726.
13. *Kloudova M., Chovanec V., Vodnansky P., Elias P.* Takayasu arteritis in Crohn's disease. J Folia Gastroenterol Hepatol 2005; 3 (3): 92–98.
14. *Kusunoki R., Ishihara S., Sato M.* Rare case of Takayasu's arteritis associated with Crohn's disease. Internal Medicine 2011; 50 (15): 1581–1585.
15. *Liebman H., Kashani N., Sutherland D., McGehee W.* The factor V Leiden mutation increases the risk of venous thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. J Gastroenterology 1998; 11: 830–834.
16. *Maksimowicz-McKinnon K., Hoffman G.* Crohn's disease plus Takayasu's arteritis: more than coincidence. An de Med Interne 2003; 154 (2): 75–76.
17. *Michail S., Bultron G., Depaolo R.* Genetic variants associated with Crohn's disease. Application of Clinical Genetics 2013; 6: 25–32.
18. *Mobini M., Hojati S.* Case report: takayasu arteritis associated with ulcerative colitis. J Govareh 2012; 17 (1): 60–63.
19. *Nasu T.* Takayasu's trunco-arteritis. Pulseless disease or aortitis syndrome. J Pathol 1982; 32: 117–131.
20. *Oldenburg B., Fijnbeer R., Griend R.* Homocysteine in inflammatory bowel disease: A risk factor for thromboembolic complications. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2825–2830.
21. *Rellecke P., Strauer B.* Chronic inflammatory bowel disease and cardiovascular complications. Med Klin 2006; 101 (1): 56–60.
22. *Rogler G., Scholmerich J.* Extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Med Clin 2004; 99 (3): 123–130.
23. *Romagnuolo J., Fedorak R., Dias V.* Hyperhomocysteinemia and inflammatory bowel disease: Prevalence and predictors in a cross-sectional study. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2143–2149.
24. *Rosello-Diez E., Mumoz-Guijosa C., Ginel A., Padro J.* Coronary artery aneurysms and inflammatory bowel disease: a rare association case report. J The Open Cardiovascular and Thoracic Surgery 2012; 5: 35–37.
25. *Saibeni S., Saladino V., Chantarangkul V.* Increased thrombin generation in inflammatory bowel diseases. J Thromb Res 2010; 125: 278–282.
26. *Silverstein A., Present D.* Cerebrovascular occlusions in relatively young patients with regional enteritis. The Journal of the American Medical Association 1971; 215 (6): 976–977.
27. *Singh N., Saurabh S., Tan J.* Takayasu's arteritis and crohn's disease in a

young hispanic female. *J Case Reports in Rheumatology* 2014; 3: 140–145.

28. *Soloway M., Moir T., Linton D.* Takayasu's arteritis. Report of a case with unusual findings. *The American Journal of Cardiology* 1970; 25 (2): 258–263.

29. *Talbot R., Heppel J., Dozois R., Beart R.* Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 140–145.

30. *Terao C., Yoshifuji H., Kimura A.* Two susceptibility Loci to Takayasu's arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *The American Journal of Human Genetics* 2013; 93 (2): 289–297.

31. *Tezel A., Demir M.* Thrombosis in Inflammatory bowel disease. *Turk J Hematol* 2012; 29: 111–119.

32. *Thabassum H., Kumar L., Puste S.* An unusual association of takayasu's arteritis

with inflammatory bowel disease – a rare case report. *International Journal of Scientific and Research Publications* 2015; 5 (4): 1–3.

33. *Thomson N., Wakefield A., Pounder R.* Inherited disorders of coagulation appear to protect against inflammatory bowel disease. *J Gastroenterology* 1995; 108: 1011–1015.

34. *Wang K., Zhang H., Kugathasan S.* Diverse genome-wide association studies associate the IL12/IL23 pathway with Crohn's disease. *American Journal of Human Genetics* 2009; 84 (3): 399–405.

35. *Yorulmaz E., Peblivanoglu V., Tuncer I., Kiziltas S.* Takayasu's arteritis in a case diagnosed as Crohn's disease. *Turk J Gastroenterol* 2007; 18 (4): 250–253.

Материал поступил в редакцию 13.01.2017