

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-101-106

Сочетания язвенного колита и инфекционного эндокардита

Ливзан М. А.¹, Гылка Д. С.¹, Скирденко Ю. П.¹, Николаев Н. А.¹, Ратникова О. А.²¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, 12² БУЗ ОО Городская больница № 17, 644046, Россия, г. Омск, проспект Космический, д. 99

Combination of ulcerative colitis and infectious endocarditis

M. A. Livzan¹, D. S. Gylka¹, Yu. P. Skirdenko¹, N. A. Nikolaev¹, O. A. Ratnikova²¹ Omsk state medical University, Ministry of health of the Russian Federation, 12 Lenina str., Omsk, 644099, Russia² City hospital № 17, 644046, Russia, Omsk, prospect Kosmicheskii, 99

Для цитирования: Ливзан М. А., Гылка Д. С., Скирденко Ю. П., Николаев Н. А., Ратникова О. А. Сочетания язвенного колита и инфекционного эндокардита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;169(9): 101–106. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-101-106

For citation: Livzan M. A., Gylka D. S., Skirdenko Yu. P., Nikolaev N. A., Ratnikova O. A. Combination of ulcerative colitis and infectious endocarditis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;169(9): 101–106. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-101-106

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., профессор, ректор, заведующая кафедрой факультетской терапии, профессиональных болезней

Гылка Дарья Сергеевна, клинический ординатор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней

Скирденко Юлия Петровна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней

Николаев Николай Анатольевич, д.м.н., доцент, проректор по медицинской деятельности и региональному здравоохранению, профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней

Ратникова Ольга Александровна, врач-гастроэнтеролог

Mariya A. Livzan, doctor of medical sciences, professor, rector, head of the department of faculty therapy, occupational diseases; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Darya S. Gylka, clinical resident of the department of faculty therapy, occupational diseases

Yuliya P. Skirdenko, cand. of med. sci, assistant of the Department of faculty therapy, occupational diseases; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6225-2444>

Nikolaj A. Nikolaev, doctor of medical sciences, associate professor, vice-rector for medical activity and regional health care, professor of the department of faculty therapy, occupational diseases; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3758-4930>

Olga A. Ratnikova, doctor-gastroenterologist

✉ **Corresponding author:**

**Николаев
Николай Анатольевич**
Nikolaj A. Nikolaev
niknik.67@mail.ru

Резюме

В статье представлен клинический случай сочетания язвенного колита и инфекционного эндокардита двустворчатого аортального клапана. Наличие такого сочетания представляет большую сложность для курации, в первую очередь, вследствие высокого риска осложнений, связанных с особенностями специфической терапии этих заболеваний и значимо влияющих на качество жизни и прогноз. Очевидна необходимость накопления знаний о развитии и течении кардиоваскулярных заболеваний у больных язвенным колитом и уточнение патофизиологических механизмов таких состояний.

Ключевые слова: язвенный колит, инфекционный эндокардит, клинический случай, внекишечные проявления

Summary

The article presents a clinical case of a combination of ulcerative colitis and infectious endocarditis of the bicuspid aortic valve. The presence of such a combination is very difficult for the cure, primarily due to the high risk of complications associated with the peculiarities of specific therapy of these diseases and significantly affect the quality of life and prognosis. It is obvious that there is a need to accumulate knowledge about the development and course of cardiovascular diseases in patients with ulcerative colitis and to clarify the pathophysiological mechanisms of such conditions.

Keywords: ulcerative colitis, infectious endocarditis, clinical case, extra-intestinal manifestations

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) продолжают оставаться одной из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии. Уровень их распространенности значительно уступает другим гастроэнтерологическим заболеваниям, однако по частоте осложнений, тяжести течения и летальности, они занимают во всем мире одну из ведущих позиций в структуре заболеваний [1].

Язвенный колит (ЯК) рассматривается как системное заболевание с возможными внекишечными проявлениями. Известно, что до 50% пациентов с ВЗК имеют опыт, по крайней мере, одного внекишечного проявления (ВП). Вероятность развития ВП возрастает с увеличением длительности заболевания и у пациентов, у которых уже есть одно ВП [1, 2].

ВП могут предшествовать развитию кишечных симптомов и выступать на передний план в определенные периоды заболевания. Единый подход к классификации ВП отсутствует. Так, ряд авторов подразделяет ВП на связанные с активностью заболевания (возникают одновременно или предшествуют атаке колита и исчезают при стихании обострения); обусловленные отклонениями гомеостаза вследствие нарушений функции кишечника; непосредственно не связанные с активностью заболевания (прогрессируют независимо от выраженности воспаления в кишке и характера течения заболевания).

Парфенов А. И. приводит следующую классификацию [3,4]:

1. Патогенетически связанные с ВЗК артриты, афтозный стоматит, эписклерит, узловая эритема и гангренозная пиодермия.
2. Генетически связанные с HLA-B27 анкилозирующий спондилит, сакроилеит, увеит, ПСХ.
3. Связанные с нарушением всасывания мочекаменная и желчекаменная болезни, анемия, нарушение свертывания крови и другие заболевания, которые также требуют специального лечения.

Вместе с тем, согласно исследованию М. Fortin [5] распространенность полиморбидности составляет от 69% у больных молодого возраста, до 93% среди лиц средних лет и до 98% – у пациентов старшей возрастной группы. При этом число хронических заболеваний варьирует от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 – у пожилых больных [6]. При столь высокой распространенности полиморбидности, очевидно, что пациент с язвенным колитом будет иметь заболевания как значимо не влияющие на течение болезни или тактику лечения, так и заболевания, вклад которых очевиден. Последние некоторыми авторами трактуются как коморбидные заболевания [7]

Н. С. Kraemer и М. van den Akker (1998) выделяют следующие виды коморбидности: причинную коморбидность, характеризующуюся параллельным поражением различных органов и систем, которое

обусловлено единым патогенетическим механизмом (внекишечные проявления ЯК); осложненную коморбидность, которая бывает результатом основного заболевания и проявляется через некоторое время в виде поражения органов-мишеней (хроническая почечная недостаточность вследствие диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа и др.); ятрогенную коморбидность, проявляющуюся при вынужденном негативном воздействии лечения на пациента (стероидная язва желудка у больных, длительное время получающих системную терапию глюкокортикоидами, и др.); неуточненную коморбидность, которая подразумевает наличие единых патогенетических механизмов развития заболеваний, составляющих данную комбинацию, однако требует проведения ряда исследований, подтверждающих гипотезу исследователя или клинициста (примером этого вида полиморбидности служит возникновение эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у «сосудистых» больных); «Случайную» коморбидность, которая предполагает сочетание несвязанных заболеваний у одного больного (ишемическая болезнь сердца и патология желчевыводящей системы)[7,8,9,10,11].

По немногочисленным данным у больных ЯК повышен риск развития ишемической болезни сердца, цереброваскулярных осложнений и мезентеральной ишемии, особенно у женщин. К развитию атеросклероза и патологии коронарных сосудов предрасполагает системное воспаление, что было доказано на примере ревматоидного артрита и ВЗК [12,13]. В крупном метаанализе смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у больных ВЗК с участием 63 983 пациентов не было доказано повышения смертности в сравнении с общей популяцией [14]. Однако в популяционных исследованиях, проведенных в Дании и Финляндии, было показано, что смертность от сердечно-сосудистых осложнений выше у больных ВЗК в период активности заболевания в сравнении с общей популяцией [15]. Гипергомоцистеинемия, как известный фактор риска артериального и венозного тромбоза, в 4 раза чаще встречается у больных ВЗК, чем в общей популяции [16]. Более того, состояние гиперкоагуляции, связанное с системным воспалением, содействует раннему атеросклерозу и поэтому повышает риск артериальных тромботических явлений [17].

На сегодняшний день кардиоваскулярные проявления ВЗК – это один из самых малоизученных аспектов, т.к. отсутствуют эпидемиологические данные относительно их реальной распространенности, также нет данных о прогнозе и особенностях терапии [18]. В литературе имеются единичные описания клинических случаев развития эндокардита на фоне язвенного колита [19,20,21] Нам представляется крайне интересным продемонстрировать еще один.

Клинический случай

Пациент Т. 37 лет. 22 декабря 2018 года обратился на прием к гастроэнтерологу с жалобами на жидкий

стул до 8 раз в сутки, в том числе в ночное время, с примесью крови, боли по ходу толстого кишечника, усиливающиеся перед дефекацией.

Считает себя больным с 2010 года, когда после приема антибиотиков, назначенных по поводу инфекции верхних дыхательных путей, появился кашицеобразный стул 1–2 раза в день, дискомфорт в животе, урчание и повышенное газообразование. Обращался в поликлинику к участковому терапевту, со слов больного был поставлен диагноз «дисбактериоз кишечника», назначены пробиотики, на фоне лечения улучшения не отмечал. До 2015 года периодически обращался к участковому терапевту в связи с сохраняющимися жалобами на кашицеобразный стул, дискомфорт в животе, бурление и вздутие живота, назначались курсы пробиотиков, название которых не помнит, эффекта не отмечал. В 2015 году стул кашицеобразный 3–4 раза в сутки, усилилось газообразование, за медицинской помощью не обращался, на фоне диетотерапии отмечал некоторое улучшение. 5 ноября 2016 года появилась кровь в кале, 9 ноября отметил повышение температуры тела до 39 °С, которое сопровождалось сердцебиением, с частотой сердечных сокращений более 100 ударов в минуту, выраженная общая слабость. Вызвал бригаду скорой помощи, был госпитализирован в терапевтическое отделение, где впервые выявлена анемия тяжелой степени (гемоглобин 57 г/л). Со слов пациента (медицинские документы не представил) на фоне терапии уровень гемоглобина значительно повысился, однако сохранялось повышение температуры тела, тахикардия. При проведении фиброколоноскопии (ФКС) 21 ноября 2016 года: эндоскопическая картина соответствует ВЗК с тотальным поражением толстого кишечника, выраженные изменения, в связи с чем 24 ноября был переведен в гастроэнтерологическое отделение. После проведенного лечения (месалазин, преднизолон, дозы препаратов не известны) кратность стула уменьшилась до двух раз в сутки, крови в стуле не определялось, газообразование не беспокоило, однако сохранялся субфебрилитет, в связи с чем проведено расширенное обследование. 28 ноября 2016 года при Эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлен порок сердца: умеренно выраженный стеноз и выраженная недостаточность двустворчатого аортального клапана. Инфекционный эндокардит аортального клапана. Абсцесс фиброзного кольца аортального клапана. Пациент был переведен в ревматологическое отделение, где начата антибактериальная терапия (ванкомицин, цефоперазон/сульбактам, дозы препаратов не известны), состояние значительно улучшилось, температура тела нормализовалась. Осмотрен кардиохирургом и 11 января 2017 года проведено протезирование аортального клапана механическим протезом. В раннем послеоперационном периоде – пароксизм фибрилляции предсердий, купирован медикаментозно. Выписан в стабильном состоянии, с улучшением. В последующем наблюдается у кардиолога (беспокоила одышка и учащение пульса при повышенной физической активности; принимает карведилол, амиодарон, варфарин) и гастроэнтеролога (беспокоил кашицеобразный, иногда жидкий стул, 3–4 раза в день; получал лечение: месалазин 4 г/сутки внутрь и регестим, при повышении активности – преднизолон 35 мг в сутки, придерживался диеты (питание 4–5

раз в день небольшими порциями, супы на курином бульоне, котлеты на пару, отварное мясо, минимальное количество мучного и сладкого, свежие овощи и фрукты практически исключены). В последующем обострения происходили до 3 раз в год. Настоящее ухудшение с конца декабря 2018 года – жидкий стул до 8 раз в сутки, с примесью крови, боль по ходу толстого кишечника.

Из анамнеза жизни известно, что наблюдался с детства у кардиолога в связи с недостаточностью аортального клапана на фоне аномалии развития – врожденного аортального порока сердца (ВПС) – двустворчатого аортального клапана. Беспокоили одышка и сердцебиение при умеренной физической нагрузке, купировавшиеся самостоятельно в покое в течение 30 минут. Аллергологический анамнез: не переносит пенициллин, стрептоцид. Туберкулез, гепатиты В и С, ВИЧ-инфекцию, венерические заболевания отрицает. Службу в армии не проходил, в связи с ВПС. Других особенностей анамнеза жизни не выявлено.

При объективном осмотре состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Нормостенического телосложения. Рост 182 см, масса тела 60 кг. Индекс массы тела (ИМТ) 18 кг/м² (пониженная масса тела). Кожный покров чистый, бледный, тургор снижен. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа 0 степени по ВОЗ. Грудная клетка правильной формы, частота дыхания 16 в минуту. При перкуссии легких – легочной звук над всей поверхностью. При аускультации легких – дыхание жесткое, хрипов нет. Пульс 78 ударов в минуту, ритмичный удовлетворительного качества. Артериальное давление 120/60 мм рт.ст. Границы сердца не расширены. Тоны сердца умеренно приглушены, ритмичные, мелодия протеза отчетливая. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, чувствительный по ходу толстой кишки. Печень по краю реберной дуги, селезенка, почки не пальпируются. Периферических отеков нет. Суставы внешне не изменены.

Оценка приверженности по количественному опроснику приверженности КОП-25 [22,23], продемонстрировала высокие уровни приверженности по всем параметрам (приверженность к модификации образа жизни 77,3%, к лекарственной терапии 93,4%, медицинскому сопровождению 90%, общая – 86,9%).

В общем анализе крови отмечен умеренный лейкоцитоз – 10,3×10⁹/л без сдвига влево; Гемоглобин 119 г/л, Эритроциты 4,4×10¹²/л. Обращают на себя внимание показатели МНО – 5,39 ед. и сывороточного железа – 6,14 мкмоль/л.

ФКС: начиная от зубчатой линии вплоть до устья заслонки, слизистая рыхлая, отечная, с разрастаниями в виде сосочков, псевдополипами в дистальных отделах кишки: в прямой кишке: 0-Is, до 4 мм, в сигмовидной кишке типа: 0-Is, до 1,1 см. Заключение: язвенный колит с тотальным поражением, выраженные патологические изменения. Биопсия 7 флаконов.

Гистологическое исследование: 1 – морфологические признаки отека стромы тонкокишечных ворсин, воспаления слабо выраженного, лимфоидных

фолликулов собственной пластинки слизистой. 2 – морфологические признаки регенераторных изменений толстокишечного эпителия на фоне атрофии и выраженного склероза собственной пластинки слизистой, воспаления умеренно выраженного. 3 – морфологические признаки гиперплазии и регенераторных изменений толстокишечного эпителия с формированием микропапиллярных структур на фоне воспаления умеренной степени. 4 – морфологические признаки гиперплазии толстокишечного эпителия с формированием микропапиллярных структур на фоне воспаления слабой степени. 5 – морфологические признаки регенераторных изменений толстокишечного эпителия на фоне воспаления

выраженной степени с формированием грануляционной ткани. 6 – морфологические признаки гиперплазии толстокишечного эпителия на фоне воспаления умеренной степени. 7 – морфологические признаки гиперплазии толстокишечного эпителия на фоне воспаления умеренной степени, неравномерного склероза собственной пластинки слизистой.

Заключение ФКС: язвенный колит, с поражением всех участков толстой кишки, выраженные патологические изменения. Полип сигмовидной кишки, 2 биоптата. Микроскопически: в обоих биоптатах структуры гиперплазиогенного полипа слизистой оболочки толстой кишки: гиперплазиогенный полип.

Установлен диагноз:

Основной: Язвенный колит с тотальным поражением толстой кишки, непрерывно-рецидивирующее течение, средней степени тяжести, активность 2.

Осложнение: Стероидозависимость. Стероидорезистентность. Воспалительный полипоз толстой кишки. Трофологическая недостаточность 1 степени. (ИМТ – 18 кг/м²). Железодефицитная анемия легкой степени тяжести. Сопутствующий: Состояние после протезирования аортального

клапана механическим протезом (11.01.2017), вследствие вторичного инфекционного эндокардита аортального клапана, абсцесса аортального фиброзного кольца на фоне врожденного аортального порока сердца (двустворчатый аортальный клапан). Пароксизм фибрилляции предсердий (в анамнезе). ХСН 2 А, ФК 2 с сохранной систолической функцией (ФВ 67%).

Рекомендации: Наблюдение кардиолога.

Лечение:

Питание 4–5 раз в день, с исключением острой, жирной, жареной пищи. Калораж 2000–2500 ккал. С учетом приема варфарина, избегать продуктов богатых витамином К, из-за риска гиперкоагуляции (капуста, различные сорта зелени, зеленые и черные сорта чая, печень и др.), а также продуктов и трав, способных увеличить ассоциированный с варфарином риск гипокоегуляции (женьшень, рыбий жир, чеснок, черная и красная смородина, имбирь, арника, клевер красный, эхинацея, цветки ромашки, репейник, дягиль, донник, кассия и др.)

Месалазин 4 г в сутки внутрь, 2 г в виде ректальной пены.

Продолжить прием преднизолона (табл. 5 мг, 40 мг в сутки (8 табл.) 4 таблетки в 8.00 и 4 таблетки в 12.00 после приема пищи, курс 5 недель, со снижением дозы по 5 мг в неделю, до полной отмены).

Азатиоприн 100 мг в сутки, по 50 мг 2 раза в день, после приема пищи, под контролем общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи 1 раз в квартал.

Альфа-нормикс 400 мг 2 раза в день после еды – 10 дней, затем энтерол 500 мг – 2 недели, затем Бион-3 по 1 таблетке утром – 1 месяц.

На фоне приема преднизолона – нольпаза 40 мг за 30 мин до завтрака, витамин D4 капли утром.

Полимальтозат железа 100 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки, под контролем общего анализа крови, общей железосвязывающей способности сыворотки.

Варфарин 2,5 мг 2 таблетки. вечером, титрование дозы под контролем международного нормализованного отношения (МНО) до достижения целевого значения МНО (2.5–3,0 ед). После подбора стабильной дозы контроль МНО 2 раза в месяц. На период подбора дозы азатиоприна до терапевтической – контроль МНО с коррекцией дозы варфарина до целевых значений не реже 1 раза в неделю.

Небиволол 5 мг утром, рамиприл 2,5 мг утром, индапамид 2,5 мг утром.

На фоне проведенной терапии болевой синдром в животе купировался, стул кашицеобразный до двух раз в день, без крови и слизи.

Обсуждение

При определении стратегии лечения необходимо учитывать: характер течения заболевания, протяженность и область пораженного кишечника, тяжесть течения, степень активности, уровень доказательности для препарата, желание пациента, коморбидные состояния и их лечение.

Данный случай заслуживает внимания в связи с крайне сложным сочетанием ЯК и инфекционного эндокардита (ИЭ). Использование иммуносупрессивной терапии на начальном этапе терапии ЯК могло повысить вероятность развития инфекционных осложнений на фоне уже существовавшего порока аортального клапана, что привело к ИЭ

и к протезированию аортального клапана, ввиду чего показана непрерывная пожизненная антикоагулянтная терапия варфарином, что существенно повышает риск развития кровотечения при ЯК. В свою очередь лечение ЯК предполагает назначение противовоспалительной базисной терапии. Применение данной группы препаратов снижают антикоагулянтный эффект последнего, повышая риск тромбообразования.

Также очевидную трудность и для кардиолога и для гастроэнтеролога представляет ведение больного с протезированным АК, который пожизненно нуждается в терапии

непрямыми антикоагулянтами – антагонистом витамина К (варфарин) и имеет непрерывно-рецидивирующее течение ЯК с гематохезией и железодефицитной анемией. С точки зрения кардиолога постоянный прием иммуносупрессоров повышает риск формирования повторного ИЭ протезированного клапана. К тому же развитие тахикардии, на фоне анемии вносит вклад в прогрессирование левожелудочковой дисфункции. Азатиоприн имеет значимые фармакологические взаимодействия с варфарином, и требует ужесточения контроля МНО и коррекции дозы.

Контроль за уровнем МНО у такого больного должен быть крайне жестким, поскольку рекомендованный целевой диапазон 2,5–3,5 ед для больного с ЯК может стать причиной кровотечения, в связи с необходимостью тромбопрофилактики, и для обеспечения безопасной терапии МНО следует

поддерживать в диапазоне 2,5–3,0 ед. Согласно клиническим рекомендациям, пациентам, которым имплантирован механический клапан, рекомендуется прием варфарина пожизненно под контролем МНО для профилактики тромбоэмболических осложнений (IA) [24]. В отношении больных с механическими протезами клапанов отсутствует какая-либо альтернатива выбора антитромботической терапии, за исключением антагонистов витамина К. Во избежание пожизненной терапии варфарином, возможно было провести имплантацию биологического протеза, однако больной имеет большую ожидаемую продолжительность жизни, а износ биологического протеза приведет к необходимости повторного кардиохирургического лечения уже в скором времени, что представляет существенно больший риск, чем терапия варфарином.

Заключение

Таким образом, становится очевидной необходимость накопления знаний о развитии и течении кардиоваскулярных заболеваний у больных язвенным колитом и уточнение патофизиологических механизмов таких состояний. При лечении

больного язвенным колитом тяжелого течения с протезированным клапаном сердца необходимо обеспечить постоянное взаимодействие и согласованность лечебных и профилактических мероприятий между гастроэнтерологом и кардиологом.

Литература | References

1. Кляритская И. Л., Стилиди Е. И., Максимова Е. В. и др. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника. Крымский терапевтический журнал 2017;1:47–51.
Kliaritskaia I. L., Stilidi. E. I., Maksimova E. V. et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Crimean Journal of Internal Diseases 2017;1:47–51. (In Russ).
2. Кононов А. В., Ливзан М. А. Медицина, основанная на доказательствах, в практике клинического патолога. Сибирский Консилиум 2002;2:18–22.
Kononov A. V., Livzan M. A. Evidence-based medicine in the practice of a clinical pathologist. Siberian Consilium 2002;2:18–22. (In Russ).
3. Каграманова А. В., Михайлова С. Ф., Князев О. В. и др. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника. Терапия 2017;4(14):107–118.
Kagramanova A. V., Mikhailova S. F., Knyazev O. V. et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. Therapy 2017;4(14):107–118. (In Russ).
4. Парфенов А. И. Энтерология: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 880 с.
Parfenov A. I. Enterologiya: rukovodstvo dlya vrachej. 2-e izd., pererab. i dop. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2009. 880 p. (In Russ).
5. Fortin M. et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. Annals of Family Medicine 2005;3:223–228.
6. Журавлев Ю. И., Тхорикова В. Н. Современные проблемы измерения полиморбидности. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация 2013;11: 214–218.
Zhuravlev Y. I., Tkhorikova V. N. Current problems of measuring polymorbidity. Scientific bulletin Medicine. Pharmacy 2013;11: 214–218. (In Russ).
7. Нургазизова А. К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «Коморбидность» и «Полиморбидность». Казанский медицинский журнал 2014;2: 292–296.
Nurgazizova A. K. The origin, development and current concepts of «comorbidity» and «polymorbidity». Kazan medical journal 2014;2:292–296. (In Russ).
8. Белялов Ф. И. Двенадцать тезисов коморбидности. Клиническая медицина 2009;12:69–71.
Belyalov F. I. Dvenadcat tezisov komorbidnosti. Clinical medicine 2009;12:69–71. (In Russ).
9. Вёрткин А. Л., Румянцев М. А., Скотников А. С. и др. Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Как оценить и прогнозировать? Врач скорой помощи 2011;4:15.
Vyortkin A. L., Romyantsev M. A., Skotnikov A. S. et al. Comorbidity: from the start of development up to modern conception. How to estimate and prognosticate? Vrach skoroj pomoshchi 2011;4:15. (In Russ).
10. Вёрткин А. Л., Румянцев М. А., Скотников А. С. Коморбидность (часть 1). Медицинская газета 2013;13:8–9.
Vyortkin A. L., Romyantsev M. A., Skotnikov A. S. Comorbidity (chast' 1). Medicinskaya gazeta 2013;13:8–9. (In Russ).
11. Вёрткин А. Л., Румянцев М. А., Скотников А. С. Коморбидность (часть 2). Медицинская газета 2013;14:8.
Vyortkin A. L., Romyantsev M. A., Skotnikov A. S. Comorbidity (chast' 2). Medicinskaya gazeta 2013;14:8. (In Russ).
12. Avina-Zubieta J. A., Thomas J., Sadatsafavi M. et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Ann. Rheum. Dis. 2012;71:1524–1529.

13. 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: e56944.
14. Bewtra M., Kaiser L. M., TenHave T. et al. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis*. 2013;19:599–613.
15. Jussila A., Virta L. J., Pukkala E. et al. Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. *J. Crohns Colitis*. 2014;8:1088–1096.
16. Oussalah A., Gueant J. L., Peyrin-Biroulet L. Meta-analysis: hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2011;34:1173–84.
17. Tan V. P., Chung A., Yan B. P., Gibson P. R. Venous and arterial disease in inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;28:1095–113.
18. Ливзан М. А., Макейкина М. А. Неспецифический язвенный колит: генетика иммунного ответа. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии* 2012; 1:28–33.
Livzan M. A., Makeykina M. A. Ulcerative colitis: genetics of immune response. Clinical prospects of gastroenterology, hepatology 2012; 1:28–33 (In Russ).
19. Meister H, Bülow HJ. Carditis as a rare complication of ulcerative colitis. *Z Gesamte Inn Med.* 1982;37(19):658–661.
20. Shiraishi S., Koike M., Aoshima M. et al. Mitral valve repair for mitral regurgitation induced by infective endocarditis complicated with ulcerative colitis; report of a case. *Kyobu Geka*. 2014;67(5):408–10.
21. Eickhoff P., Fazekas T., Attarbaschi A. et al. Mitral valve endocarditis caused by ulcerative colitis followed by septic embolic occlusion of the superior mesenteric artery. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(6):806–7.
22. Николаев Н. А., Скирденко Ю. П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). *Клиническая фармакология и терапия* 2018,27(1):74–78.
Nikolayev N. A., Skirdenko Yu. P. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy Clin. Pharmacol. Ther. 2018,27(1):74–78 (In Russ).
23. Драпкина О. М., Ливзан М. А., Мартынов А. И. и др. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2018;13(1.2):259–271.
Drapkina O. M., Livzan M. A., Martynov A. I. et al. The first Russian expert consensus on the quantitative evaluation of the treatment adherence: pivotal issues, algorithms and recommendations. Medical news of north Caucasus 2018;13(1.2):259–271 (In Russ). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13039>
24. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Аортальная регургитация. 2016.
Klinicheskie rekomendacii Ministerstva Zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. Aortalnaya regurgitaciya. 2016 (In Russ).