

Гендерные особенности атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: исследование случай-контроль

Генкель В. В.¹, Зарипова Я. И.^{1,2}, Случанко А. С.¹, Лебедев Е. В.^{1,2}, Пыхова Л. Р.¹, Сумеркина В. А.¹, Никушкина К. В.¹, Кузнецова А. С.¹, Саенко А. А.¹, Меркулова С. А.², Долгушина А. И.¹

¹ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России. Челябинск; ²ГАУЗ ОТКЗ "Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск". Челябинск, Россия

Цель. Изучить влияние пола на ультразвуковую морфологию атеросклеротической бляшки (АСБ) и бремя атеросклероза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и каротидным атеросклерозом.

Материал и методы. Исследование спланировано по типу "случай-контроль". В основную группу (n=59, 28 женщин и 31 мужчина) включали пациентов в возрасте 40-64 лет с ВЗК, у которых были выявлены АСБ артерий каротидного бассейна. Группа контроля (n=149, 56 женщин и 93 мужчины) была подобрана из базы пациентов, имеющих каротидные АСБ. Всем пациентам проводили дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна с определением эхогенности АСБ и измерением максимальной высоты, суммарной высоты и суммарной площади АСБ.

Результаты. Эхогенность каротидных АСБ была значимо ниже у женщин с ВЗК в сравнении с группой контроля (p=0,011). Максимальная и суммарная высота АСБ, а также суммарная площадь АСБ была выше у женщин с ВЗК в сравнении с группой контроля (p=0,001; p=0,003; p=0,026, соответственно). Наличие ВЗК у женщин ассоциировалось с увеличением отношения шансов наличия гипоехогенных каротидных АСБ в 4,14 раза (95% доверительный интервал: 1,11-15,5; p=0,035) после поправки на возраст, ожирение, курение, артериальную гипертензию, уровни холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы и прием гиполипидемической терапии.

Заключение. Женщины с ВЗК отличались меньшей эхогенностью каротидных АСБ и более высокими значениями показателей бре-

мени каротидного атеросклероза в сравнении с сопоставимым по возрасту контролем. Наличие ВЗК ассоциировано с увеличением шансов визуализации гипоехогенных каротидных АСБ среди женщин.

Ключевые слова: бремя атеросклероза, воспалительные заболевания кишечника, каротидный атеросклероз, экзогенность каротидной атеросклеротической бляшки.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/05-2025

Рецензия получена 10/06-2025

Принята к публикации 08/09-2025



Для цитирования: Генкель В. В., Зарипова Я. И., Случанко А. С., Лебедев Е. В., Пыхова Л. Р., Сумеркина В. А., Никушкина К. В., Кузнецова А. С., Саенко А. А., Меркулова С. А., Долгушина А. И. Гендерные особенности атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: исследование случай-контроль. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(1):4457. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4457. EDN: TKYZRX

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: henkel-07@mail.ru

[Генкель В. В.* — д.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5902-3803, Зарипова Я. И. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7039-838X, Случанко А. С. — ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-3323-9854, Лебедев Е. В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7954-2990, Пыхова Л. Р. — к.б.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, ORCID: 0000-0003-0658-7626, Сумеркина В. А. — к.м.н., доцент, зав. ЦНИЛ, ORCID: 0000-0003-4842-0875, Никушкина К. В. — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики НИИ иммунологии, ORCID: 0000-0002-3900-9278, Кузнецова А. С. — к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1136-7284, Саенко А. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-3481-8092, Меркулова С. А. — зав. гастроэнтерологическим отделением, ORCID: 0009-0000-9320-2899, Долгушина А. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-2569-1699].

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, ул. Воровского, д. 64, Челябинск, 454141, Россия; ГАУЗ ОТКЗ "Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск", ул. Воровского, д. 16, корп. 5Б, Челябинск, 454092, Россия.

Addresses of the authors' institutions: South Ural State Medical University, Vоровskogo str., 64, Chelyabinsk, 454141, Russia; Chelyabinsk City Clinical Hospital № 1, Vоровskogo str., 16, bld. 5B, Chelyabinsk, 454092, Russia.

Gender-specific patterns of carotid atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study

Genkel V. V.¹, Zaripova Ya. I.^{1,2}, Sluchanko A. S.¹, Lebedev E. V.^{1,2}, Pykhova L. R.¹, Sumerkina V. A.¹, Nikushkina K. V.¹, Kuznetsova A. S.¹, Saenko A. A.¹, Merkulova S. A.², Dolgushina A. I.¹

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk; ²Chelyabinsk City Clinical Hospital № 1, Chelyabinsk, Russia

Aim. To study the influence of sex on the ultrasound plaque morphology and the burden of atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and carotid atherosclerosis.

Material and methods. This case-control study included 59 patients (28 women and 31 men) aged 40-64 years with IBD and carotid atherosclerosis. The control group (n=149, 56 women and 93 men) was recruited from a database of patients with carotid plaques. All patients underwent carotid duplex ultrasound to determine plaque echogenicity and measure the maximum height, total height, and total area of plaques.

Results. The carotid plaque echogenicity was significantly lower in women with IBD compared to the control group (p=0,011). The maximum and total heights of carotid plaques, as well as the total area of carotid plaques, were higher in women with IBD compared to the control group (p=0,001; p=0,003; p=0,026, respectively). IBD in women was associated with a 4,14-fold increase in the odds ratio of hypoechoic carotid plaques (95% confidence interval: 1,11-15,5; p=0,035) after adjusting for age, obesity, smoking, hypertension, low-density lipoprotein cholesterol, triglyceride, glucose levels, and lipid-lowering therapy.

Conclusion. Women with IBD had lower echogenicity of carotid plaques and higher carotid atherosclerosis burden scores compared with age-matched controls. IBD is associated with an increased probability of hypoechoic carotid plaques among women.

Keywords: atherosclerosis burden, inflammatory bowel disease, carotid atherosclerosis, carotid plaque echogenicity.

Relationships and Activities: none.

Genkel V. V.* ORCID: 0000-0001-5902-3803, Zaripova Ya. I. ORCID: 0000-0002-7039-838X, Sluchanko A. S. ORCID: 0000-0003-3323-9854, Lebedev E. V. ORCID: 0000-0002-7954-2990, Pykhova L. R. ORCID: 0000-0003-0658-7626, Sumerkina V. A. ORCID: 0000-0003-4842-0875, Nikushkina K. V. ORCID: 0000-0002-3900-9278, Kuznetsova A. S. ORCID: 0000-0002-1136-7284, Saenko A. A. ORCID: 0000-0002-3481-8092, Merkulova S. A. ORCID: 0009-0000-9320-2899, Dolgushina A. I. ORCID: 0000-0003-2569-1699.

*Corresponding author:
henkel-07@mail.ru

Received: 27/05-2025

Revision Received: 10/06-2025

Accepted: 08/09-2025

For citation: Genkel V. V., Zaripova Ya. I., Sluchanko A. S., Lebedev E. V., Pykhova L. R., Sumerkina V. A., Nikushkina K. V., Kuznetsova A. S., Saenko A. A., Merkulova S. A., Dolgushina A. I. Gender-specific patterns of carotid atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(1):4457. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4457. EDN: TKYZRX

АСБ — атеросклеротическая бляшка, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, БК — болезнь Крона, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ДИ — доверительный интервал, ДС — дуплексное сканирование, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СА — сонные артерии, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор(-ы) риска, ХС — холестерин, ЯК — язвенный колит, сPS — carotid plaque score (суммарная высота АСБ), сPTm — maximum carotid plaque thickness (максимальная высота АСБ), сTPA — carotid total plaque area (суммарная площадь АСБ), HR — hazard ratio (отношение рисков), OR — odds ratio (отношение шансов).

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), а именно язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), как и другие хронические воспалительные заболевания ассоциируются с увеличением риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1-3]. По данным систематического обзора исследований, в который были включены >500 тыс. контрольных пациентов и 77140 пациентов с ВЗК, наличие как БК, так и ЯК было связано с увеличением отношения рисков (HR — hazard ratio) инфаркта миокарда (HR 1,36; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,12-1,64 и HR 1,24; 95% ДИ: 1,05-1,46, соответственно) и инсульта (HR 1,22; 95% ДИ: 1,01-1,49 и HR 1,09; 95% ДИ: 1,03-1,15, соответственно), несмотря на меньшую частоту встречаемости таких традиционных факторов риска (ФР), как артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия [4].

Существующие алгоритмы оценки сердечно-сосудистого риска (ССР), применяемые в общей популяции, демонстрируют существенно меньшую эффективность у пациентов с ВЗК. Различия в профиле

ФР АССЗ у пациентов с ВЗК в сравнении с сопоставимыми по полу и возрасту представителями общей популяции (меньшая распространенность гиперхолестеринемии, избыточной массы тела, бóльшая — абдоминального ожирения, гипертриглицеридемии) способствуют систематической недооценке ССР при использовании стандартных подходов, основанных на применении шкалы SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2, обновленная шкала "Систематическая оценка коронарного риска") [5]. Предполагается, что поиск болезнь-специфических драйверов поражения сердечно-сосудистой системы (или ВЗК-специфических модификаторов ССР) у пациентов с ВЗК и их внедрение в существующие алгоритмы оценки ССР, позволит существенно повысить точность стратификации ССР и эффективность кардио-васкулярной профилактики [6-8].

Вместе с тем, роль отдельных традиционных ФР АССЗ у пациентов с ВЗК может существенно отличаться от таковой в общей популяции, что требует дальнейшего изучения. Так, например, возраст >40-45 лет увеличивает HR развития АССЗ у пациентов с ВЗК, однако наибольшее увеличение HR, вероятно, наблюдается в возрастной группе 18-44 лет [2, 9].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) увеличивают риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на меньшую частоту встречаемости традиционных факторов риска.
- Данные о влиянии пола на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ВЗК противоречивы.

Что добавляют результаты исследования?

- Женщины с ВЗК и каротидным атеросклерозом характеризуются меньшей эхогенностью каротидных атеросклеротических бляшек и высокими показателями бремени атеросклероза в отличие от сопоставимой по возрасту группой контроля.
- Установленный диагноз ВЗК был связан с увеличением отношения шансов наличия гипоехогенных каротидных атеросклеротических бляшек в модели с поправкой на возраст, ожирение, курение, артериальную гипертензию, уровни холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы и прием гиполипидемической терапии только среди женщин.

Key messages

What is already known about the subject?

- Inflammatory bowel disease (IBD) increases the risk of atherosclerotic cardiovascular disease, despite a lower prevalence of traditional risk factors.
- Data on the influence of sex on the risk of cardiovascular disease in patients with IBD are inconsistent.

What might this study add?

- Women with IBD and carotid atherosclerosis are characterized by lower echogenicity of carotid plaques and higher atherosclerotic burden compared with age-matched controls.
- A diagnosis of IBD was associated with an increased odds ratio for hypoechoic carotid plaques in a model adjusted for age, obesity, smoking, hypertension, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, glucose, and lipid-lowering therapy among women only.

Данные о поле, как ФР АССЗ при ВЗК также противоречивы. Ряд исследований указывает на увеличение риска АССЗ у мужчин с ВЗК, но не у женщин [2, 10]. В то же время, результаты нескольких крупных многоцентровых и популяционных исследований убедительно демонстрируют тот факт, что увеличение частоты АССЗ наблюдается как у мужчин, так и у женщин с ВЗК, однако уровень риска выше у женщин, а значимое увеличение риска в моделях с поправкой на традиционные ФР и другие вмешивающиеся факторы наблюдается только у женщин [9, 11]. Необходимо отметить, что острые ишемические события у пациентов с ВЗК в ряде случаев (вероятно, чаще, чем в общей популяции) могут быть связаны с артериальными тромбозами в отсутствии атеросклероза, однако при кодировании диагноза данная патогенетическая гетерогенность маскируется общим кодом, соответствующим тому или иному АССЗ [12]. В связи с этим особое значение приобретает изучение взаимосвязей ВЗК и АССЗ в клинических исследованиях с визуализацией атеросклероза [13].

Цель настоящего исследования — изучение влияния пола на ультразвуковую морфологию атеросклеротической бляшки (АСБ) и бремя атеросклероза у пациентов с ВЗК и каротидным атеросклерозом.

Материал и методы

Дизайн исследования построен по типу "случай-контроль". В основную группу включали пациентов в возрасте 40-64 лет с установленным диагнозом ЯК или БК, получающих амбулаторное и/или стационарное лечение на базе городской клинической больницы № 1 г. Челябинск и Челябинской областной клинической больницы с 2022 по 2025гг, у которых по данным дуплексного сканирования (ДС) артерий каротидного бассейна были выявлены АСБ.

Группа контроля подобрана по полу и возрасту к группе ВЗК, условно по принципу 2-3:1, из базы пациентов, прошедших ДС артерий каротидного бассейна и имеющих каротидные АСБ.

Отбор пациентов в группу контроля из базы данных осуществлялся исследователем, ослепленным в отношении клинических и инструментальных характеристик пациентов. При наличии в базе нескольких сопоставимых по возрасту и полу пациентов отбор осуществлялся случайным образом. В исследование не включали пациентов при наличии одного из перечисленных критериев: злокачественные новообразования, тяжелые нарушения функции печени и почек, хронические вирусные гепатиты, болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 08.09.2022). При включении в исследование все пациенты подписывали информированное согласие. Проведенное исследование соот-

ветствует всем стандартам, установленным Хельсинкской декларацией.

Всем пациентам проводили ДС артерий каротидного бассейна. На всем протяжении с обеих сторон в продольном и поперечном сечении осматривали общие сонные артерии (СА) с их бифуркацией, внутренние СА, наружные СА из переднего, латерального и заднего доступов линейным датчиком с частотой 10 МГц на цифровом ультразвуковом многофункциональном диагностическом сканере Canon Aplio 400 (Япония). Определение эхогенности каротидных АСБ проводили методом анализа медианы серой шкалы (Grey-scale median) по ранее описанной методике [14, 15]. При наличии нескольких АСБ у одного пациента для анализа выбирали АСБ с наибольшими показателями высоты и площади.

Проводили измерение следующих показателей бремени каротидного атеросклероза: максимальная высота АСБ (сРТm — maximum carotid plaque thickness), суммарная высота АСБ (сPS — carotid plaque score), суммарная площадь АСБ (сТРА — carotid total plaque area). Методика измерения указанных показателей и ДС артерий каротидного бассейна была подробно описана нами ранее [16]. Процент стенозирования сосуда измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда в месте локализации каждой визуализированной АСБ, что соответствовало методу ECST (The European Carotid Surgery Trial). Полученные значения степени стенозирования в месте локализации каждой АСБ суммировали, получая суммарное значение степени стенозирования сонных артерий [1]. Максимальный процент стеноза у конкретного пациента определяли как наибольшую степень стенозирования СА в местах локализации всех выявленных у данного пациента АСБ.

Лабораторное исследование включало в себя определение сывороточных концентраций общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, глюкозы, креатинина, С-реактивного белка, определенное высокочувствительным методом. При анализе получаемой пациентами терапии анализировали препараты, принимаемые пациентами на момент включения в исследование. Помимо анализа терапии ВЗК отдельно оценивали прием гипополипидемической терапии, включая препараты следующих классов: ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), эзетимиб, фенофибрат, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9, омега-3 кислоты этиловых эфиров.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения MedCalc (версия 20.019) и OriginPro 2024. Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными частотами (%). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного размаха [Q25; Q75]. В целях определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Для оценки значимости различий между двумя группами использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки значимости различий в частоте распределения номинальных переменных между двумя группами использовали критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при критическом уровне значимости 0,05. Для выявления независимых предикторов зависимой переменной использовали логистический регрессионный анализ.

Результаты

В основную группу пациентов с ВЗК были включены 28 женщин и 31 мужчина. Контрольную группу составили 56 женщин и 93 мужчины, сопоставимых по возрасту с пациентами основной группы. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 1, из которой видно, что пациенты с ВЗК характеризовались значимо меньшим индексом массы тела и меньшей частотой артериальной гипертензии за счет пациентов мужского пола. Как женщины, так и мужчины с ВЗК отличались от контроля более низким содержанием общего ХС. Помимо этого, мужчины с ВЗК имели меньшую концентрацию глюкозы и креатинина в сравнении с группой контроля (таблица 1). Следует отметить, что среди пациентов, получающих гипополипидемическую терапию, все пациенты получали монотерапию статинами.

По результатам ДС СА, пациенты с ВЗК в сравнении с группой контроля отличались меньшими значениями эхогенности каротидных АСБ (47,0 усл. ед. (26,5; 64,5) vs 55,0 усл. ед. (44,0; 70,0); $p=0,013$) и большими — сРТm (1,83 мм (1,57; 2,32) vs 1,70 мм (1,36; 2,20); $p=0,039$; рисунок 1 А, Ж). Не было выявлено значимых различий в таких показателях, как сPS ($p=0,145$), сТРА ($p=0,838$), максимальная ($p=0,414$) и суммарная ($p=0,329$) степень стенозирования СА.

При анализе различий указанных показателей бремени каротидного атеросклероза и эхогенности АСБ в зависимости от пола было установлено, что эхогенность каротидных АСБ значимо ниже у женщин с ВЗК в сравнении с группой контроля (46,5 усл. ед. (30,5; 57,5) vs 57,5 усл. ед. (44,0; 76,5); $p=0,011$), но не у мужчин (рисунок 1 З, И). сРТm также была выше у женщин с ВЗК в сравнении с группой контроля (1,76 мм (1,56; 2,27) vs 1,40 мм (1,28; 1,80); $p=0,001$), и не различалась у мужчин с ВЗК (рисунок 1 Б, В). Кроме того, только у женщин основной группы, но не у мужчин, наблюдались более высокие значения сPS (2,75 мм (1,70; 3,98) vs 1,55 мм (1,30; 2,90); $p=0,003$) и сТРА (0,22 см² (0,14; 0,43) vs 0,14 см² (0,10; 0,25); $p=0,026$) в сравнении с пациентами группы контроля (рисунок 1 Д, Е).

Отдельно анализировали различия исследуемых показателей бремени каротидного атеросклероза внутри основной и контрольной групп в зависимости от пола. Так, среди пациентов с ВЗК не было выявлено различий исследуемых показателей бремени каротидного между мужчинами и женщинами. Напротив, в группе контроля мужчины в сравнении с женщинами характеризовались большими значениями максимальной ($p=0,002$) и суммарной ($p<0,001$) степени стенозирования СА, сРТm ($p<0,001$), сPS ($p<0,0001$) и сТРА ($p<0,001$).

С использованием процедуры логистической регрессии оценивали роль ВЗК как фактора,

Таблица 1

Клиническая и лабораторная характеристика пациентов

Показатель	ВЗК (n=59)			Контроль (n=149)			p
	Женщины (n=28)	Мужчины (n=31)	Всего (n=59)	Женщины (n=56)	Мужчины (n=93)	Всего (n=149)	
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	48,0 (43,0; 53,0)	47,0 (42,0; 51,7)	48,0 (42,2; 53,0)	47,0 (44,0; 50,0)	47,0 (44,0; 55,0)	47,0 (44,0; 53,2)	p _{3,6} =0,568 p _{1,4} =0,704 p _{2,5} =0,301
ИМТ, кг/м ² , Me (Q25; Q75)	25,6 (23,0; 28,5)	26,7 (22,7; 29,4)	25,9 (24,8; 29,8)	25,5 (22,4; 29,0)	28,0 (25,6; 30,1)	27,0 (24,8; 29,8)	p _{3,6} =0,044* p _{1,4} =0,969 p _{2,5} =0,038 [†]
Ожирение, n (%)	3 (10,7)	6 (19,3)	9 (15,2)	10 (17,8)	26 (27,9)	36 (24,2)	p _{3,6} =0,127 p _{1,4} =0,293 p _{2,5} =0,302
Абдоминальное ожирение, n (%)	16 (57,1)	16 (51,6)	32 (54,2)	28 (50,0)	54 (58,0)	82 (55,0)	p _{3,6} =0,424 p _{1,4} =0,317 p _{2,5} =0,550
Курение, n (%)	4 (14,3)	10 (32,2)	14 (23,7)	9 (16,1)	19 (20,4)	28 (18,8)	p _{3,6} =0,231 p _{1,4} =0,552 p _{2,5} =0,098
Артериальная гипертензия, n (%)	9 (32,1)	8 (25,8)	17 (28,8)	14 (25,0)	56 (60,2)	70 (46,9)	p _{3,6} =0,015* p _{1,4} =0,329 p _{2,5} =0,001 [†]
Наследственный анамнез ранних АССЗ, n (%)	7 (25,0)	4 (12,9)	11 (18,6)	20 (35,7)	24 (25,8)	44 (29,5)	p _{3,6} =0,083 p _{1,4} =0,230 p _{2,5} =0,120
Атака ВЗК при включении, n (%)	2 (7,14)	9 (29,0)	11 (18,6)	—	—	—	—
Язвенный колит/болезнь Крона, n (%)	21 (75,0)/ 7 (25,0)	28 (90,3)/ 3 (9,70)	49 (83,0)/ 10 (17,0)	—	—	—	—
Продолжительность течения ВЗК, лет, Me (Q25; Q75)	9,50 (4,50; 15,0)	9,00 (3,50; 19,0)	9,00 (4,25; 17,7)	—	—	—	—
Внекишечные проявления ВЗК, n (%)	7 (25,0)	6 (19,3)	13 (22,0)	—	—	—	—
Терапия ВЗК:							
Препараты 5-АСК, n (%)	16 (57,1)	17 (54,8)	33 (55,9)	—	—	—	—
Иммуносупрессоры, n (%)	10 (35,7)	8 (25,8)	18 (30,5)	—	—	—	—
ГИБТ, n (%)	4 (14,3)	6 (19,3)	10 (16,9)	—	—	—	—
Системные ГКС, n (%)	2 (7,14)	9 (29,0)	11 (18,6)	—	—	—	—
Статины, n (%)	4 (14,3)	2 (6,45)	6 (10,1)	6 (10,7)	13 (13,9)	19 (12,7)	p _{3,6} =0,662 p _{1,4} =0,550 p _{2,5} =0,267
C-реактивный белок, мг/л, Me (Q25; Q75)	1,10 (0,05; 3,05)	1,60 (0,50; 9,61)	1,42 (0,48; 5,05)	1,46 (0,83; 3,09)	1,53 (0,70; 2,43)	1,53 (0,82; 2,71)	p _{3,6} =0,703 p _{1,4} =0,327 p _{2,5} =0,251
Общий ХС, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	5,43 (4,91; 6,34)	4,84 (4,37; 6,12)	5,36 (4,56; 6,17)	6,12 (5,27; 6,70)	5,60 (4,85; 6,50)	5,78 (5,06; 6,58)	p _{3,6} =0,008* p _{1,4} =0,047 [§] p _{2,5} =0,043 [†]
ХС ЛНП, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	3,66 (3,01; 4,33)	3,15 (2,35; 4,06)	3,38 (2,74; 4,26)	3,90 (3,21; 4,39)	3,52 (2,90; 4,40)	3,61 (3,01; 4,40)	p _{3,6} =0,100 p _{1,4} =0,418 p _{2,5} =0,082
ХС ЛВП, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	1,56 (1,30; 1,90)	1,46 (1,29; 1,75)	1,52 (1,29; 1,78)	1,52 (1,33; 1,69)	1,20 (1,08; 1,43)	1,32 (1,13; 1,55)	p _{3,6} <0,001* p _{1,4} =0,413 p _{2,5} <0,0001 [†]
Триглицериды, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	1,34 (0,96; 2,03)	1,27 (1,02; 1,71)	1,30 (1,00; 1,76)	1,20 (0,80; 1,50)	1,30 (0,91; 2,19)	1,20(0,90; 1,80)	p _{3,6} =0,278 p _{1,4} =0,123 p _{2,5} =0,700
Глюкоза, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	5,00 (4,85; 5,23)	5,00 (4,71; 5,75)	4,88 (4,52; 5,49)	5,17 (4,80; 5,63)	5,50 (5,10; 6,00)	5,38 (4,90; 5,82)	p _{3,6} =0,003* p _{1,4} =0,483 p _{2,5} =0,003 [†]

Таблица 1. Продолжение

Показатель	ВЗК (n=59)			Контроль (n=149)			p
	Женщины (n=28)	Мужчины (n=31)	Всего (n=59)	Женщины (n=56)	Мужчины (n=93)	Всего (n=149)	
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q25; Q75)	79,0 (69,0; 95,7)	75,0 (65,2; 91,0)	75,5 (67,8; 92,0)	89,0 (68,9; 100,0)	95,3 (81,0; 110,8)	90,5 (75,0; 106,5)	p _{3,6} <0,0001* p _{1,4} =0,451 p _{2,5} <0,001†

Примечание: *p_{3,6} — значимость различий между показателями пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и показателями группы контроля, вне зависимости от пола; †p_{2,5} — значимость различий между показателями пациентов мужского пола с воспалительными заболеваниями кишечника и показателями пациентов мужского пола группы контроля; §p_{1,4} — значимость различий между показателями пациентов женского пола с воспалительными заболеваниями кишечника и показателями пациентов женского пола группы контроля. 5-АСК — 5-аминосалициловая кислота, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия, ГКС — глюкокортикостероиды, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах), ХС — холестерин.

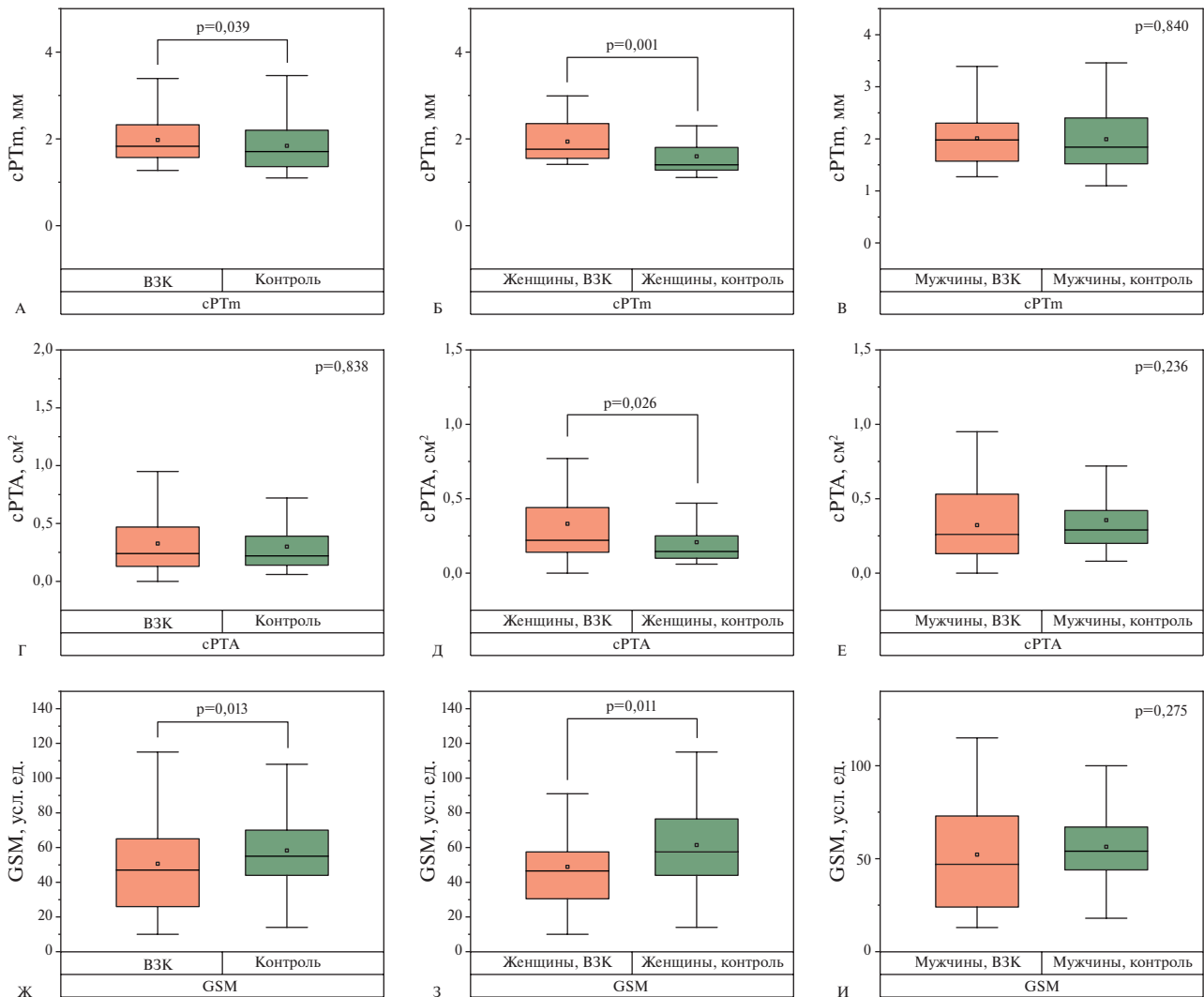


Рис. 1 Показатели бремени каротидного атеросклероза и экзогенности каротидных АСБ у пациентов с ВЗК и группы контроля: А — сРТм у пациентов с ВЗК и группы контроля; Б, В — сРТм у женщин и мужчин с ВЗК в сравнении с контролем; Г — сГРА у пациентов с ВЗК и группы контроля; Д, Е — сГРА у женщин и мужчин с ВЗК в сравнении с контролем; Ж — экзогенность каротидных АСБ у пациентов с ВЗК и группы контроля; З, И — экзогенность каротидных АСБ у женщин и мужчин с ВЗК в сравнении с контролем.

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, сРТм — maximum carotid plaque thickness (максимальная высота АСБ), сГРА — carotid total plaque area (суммарная площадь АСБ), GSM — grey-scale median (медиана серой шкалы).

связанного с наличием гипоезогенных каротидных АСБ. Гипоезогенными считали АСБ с экзогенностью по данным анализа медианы серой шкалы, не превышающей 25 перцентиль отдельно для лиц женского (40 усл.ед.) и мужского (44 усл.ед.) пола. Наличие ВЗК у женщин ассоциировалось с увеличением отношения шансов (OR — odds ratio) наличия гипоезогенных каротидных АСБ в 4,14 раза (95% ДИ: 1,11-15,5; $p=0,035$) после поправки на возраст, ожирение, курение, артериальную гипертензию, уровни ХС ЛНП, триглицеридов, глюкозы и прием гиполипидемической терапии. Напротив, наличие ВЗК у пациентов мужского пола после поправки на указанные факторы не было связано с увеличением OR наличия гипоезогенных каротидных АСБ (OR 1,57; 95% ДИ: 0,58-4,20; $p=0,372$).

Обсуждение

Пол и возраст являются важнейшими немодифицируемыми ФР атеросклероза, модулирующими эффекты других модифицируемых и немодифицируемых ФР, что в свою очередь обуславливает известный половой диморфизм в возникновении и развитии атеросклероза [17-19]. Действительно, эпидемиологические исследования демонстрируют большой вклад сахарного диабета, ожирения и курения в риск возникновения АССЗ у женщин в сравнении с мужчинами [20, 21]. Изучение половых различий в реализации кардиоваскулярных рисков у пациентов с ВЗК имеет важное значение для совершенствования диагностики и прогнозирования АССЗ у пациентов с ЯК и БК.

Основными результатами представленного исследования являются: 1) женщины с ВЗК и каротидным атеросклерозом, но не мужчины, отличались от сопоставимого по возрасту контроля меньшей экзогенностью каротидных АСБ и большими показателями бремени каротидного атеросклероза; 2) установленный диагноз ВЗК был связан с увеличением OR наличия гипоезогенных каротидных АСБ в модели с поправкой на возраст, ожирение, курение, артериальную гипертензию, уровни ХС ЛНП, триглицеридов, глюкозы и прием гиполипидемической терапии у женщин, но не мужчин. Стоит отметить, что полученные результаты продемонстрированы на выборке пациентов с установленным каротидным атеросклерозом; это связано с тем, что основной задачей исследования являлась оценка влияния пола на ультразвуковую морфологию АСБ и бремя атеросклероза у пациентов с ВЗК. Предполагается, что роль хронического воспаления является наиболее значимой на этапах прогрессирования и дестабилизации АСБ, но не ее инициации [22]. Поэтому исследуемая нами выборка пациентов включала лиц с установленным каротидным атеросклерозом, а результаты исследования не могут быть экстраполированы на всех пациентов с ВЗК. Контрольная группа

также включала пациентов с установленным каротидным атеросклерозом сопоставимого возраста. Безусловно, это не позволяет описать данную группу как репрезентативную в отношении общей популяции. Вместе с тем, предполагаем, что пациенты контрольной группы с каротидным атеросклерозом не имели существенных отличий от пациентов общей популяции данной возрастной группы, поскольку данные российских и зарубежных популяционных исследований свидетельствуют, что более половины пациентов в возрасте 45-59 лет имеют бессимптомный каротидный атеросклероз [23, 24].

Ранее в ряде исследований было показано, что увеличение риска крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди пациентов с ВЗК наблюдается, главным образом, у женщин преимущественно молодого возраста. Так, в работе, включающей 17487 пациентов с ВЗК и 69948 контрольных пациентов, увеличение HR инфаркта миокарда (HR 1,6; $p=0,003$) было зарегистрировано только в подгруппе женщин с ВЗК в возрасте >40 лет, а инсульта — у женщин с ВЗК <40 лет (HR 2,1; $p=0,04$) [25]. В последующем метаанализе девяти клинических исследований увеличение риска инсульта и ишемической болезни сердца среди пациентов с ВЗК — OR 1,18, 95% ДИ: 1,09-1,27 и OR 1,19, 95% ДИ: 1,08-1,31, соответственно, также было статистически значимым только у женщин — OR 1,28, 95% ДИ: 1,17-1,41 и OR 1,26, 95% ДИ: 1,18-1,35, соответственно, но не у мужчин — OR 1,11, 95% ДИ: 0,98-1,25 и OR 1,05, 95% ДИ: 0,92-1,21, соответственно [26]. В популяционных исследованиях, проведенных в Южной Корее, США и Китае, увеличение риска инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца и АССЗ при ВЗК также было наиболее выражено среди женщин [9, 11, 27].

Механизмы, лежащие в основе большего кардиоваскулярного риска у женщин с ВЗК в сравнении с мужчинами, до настоящего времени точно не установлены. Предполагается, что отчасти это может быть связано с большим риском артериальных тромбозов у женщин с ВЗК на фоне высокой распространенности курения и приема оральных контрацептивов, а не непосредственно с атеросклерозом [28]. Нами впервые продемонстрировано, что женщины с ВЗК и каротидным атеросклерозом в сравнении с сопоставимым по возрасту контролем, в отличие от мужчин, имеют большее бремя каротидного атеросклероза и менее благоприятную морфологию АСБ. На наш взгляд, это может указывать на то, что именно атеросклероз и его характеристики обуславливают высокий риск крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у женщин с ВЗК. В свою очередь, в основе большего бремени атеросклероза у женщин с ВЗК, даже при сопоставимой или меньшей частоте традиционных ФР в сравнении с общей популяцией, может лежать целый ряд факторов. Результаты ряда исследований свиде-

тельствуют о более высокой частоте и выраженности психосоциального стресса, тревоги и депрессии у женщин с ВЗК в сравнении с мужчинами [29, 30]. В свою очередь, тревога и депрессия ассоциируются с увеличением кардиоваскулярного риска в большей степени именно у молодых женщин, что, вероятно, связано с активацией нейроиммуноэндокринной оси [31]. Эффекты женских половых гормонов также играют важнейшую роль в развитии атеросклероза у пациентов с ВЗК [30]. Установлено, что рецептор эстрогена β участвует в регуляции мукозального воспаления, проницаемости кишечной стенки и магнитуды системного воспалительного ответа [30, 32, 33]. Однако результаты исследований по данному вопросу противоречивы [30, 34]. В то же время, провоспалительные эффекты эстрогенов, связанные в т.ч. с активацией NLRP3-инфламмосомы и нарушением регуляции Т-клеточного иммунного ответа, вносят важный вклад в развитие атеросклероза у женщин с различными аутоиммунными заболеваниями [35-37]. В заключение следует отметить, что несмотря на то, что среди пациентов с различными хроническими воспалительными заболеваниями женщины характеризуются более выраженным увеличением кардиоваскулярного риска, в сравнении с мужчинами, лежащие в основе этого механизмы по-прежнему точно не установлены и продолжают изучаться [38, 39].

Литература/References

1. Fomicheva OA, Balakhonova TV, Pogorelova OA, et al. Peripheral plaque burden in the diagnosis of coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8): 5902. (In Russ.) Фомичева О. А., Балахонова Т. В., Погорелова О. А. и др. Атеросклеротическая нагруженность периферических артерий в диагностике коронарного атеросклероза при ревматоидном артрите. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):5902. doi:10.15829/1560-4071-2024-5902.
2. Follin-Arbelet B, Cvancarova Småstuen M, Hovde Ø, et al. Mortality in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from 30 Years of Follow-up in a Norwegian Inception Cohort (the IBSEN study). *J Crohns Colitis*. 2023;17(4):497-503. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac156.
3. Bikbavova GB, Livzan MA. Cardiovascular risks in patients with inflammatory bowel disease: what should be taken into account? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(6):112-20. (In Russ.) Бикбавова Г. Р., Ливзан М. А. Системное воспаление и кардиоваскулярные риски у больных воспалительными заболеваниями кишечника: что необходимо учитывать? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(6):112-20. doi:10.31146/1682-8658-ecg-190-6-112-120.
4. D'Ascenzo F, Bruno F, Iannaccone M, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at increased risk of atherothrombotic disease: A systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2023;378:96-104. doi:10.1016/j.ijcard.2023.02.042.
5. Sleutjes JAM, van der Woude CJ, Verploegh PJP, et al. Cardiovascular risk profiles in patients with inflammatory bowel disease differ from matched controls from the general population. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(15):1615-22. doi:10.1093/eurjpc/zwad124.
6. Sinh P, Cross RK. Cardiovascular Comorbidities and Inflammatory Bowel Disease: Causes and Consequences. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2024;20(4):204-15.
7. Marín-Jiménez I, Carpio D, Hernández V, et al. Spanish Working Group in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) position paper on cardiovascular disease in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2025;48(5):502314. doi:10.1016/j.gastrohep.2024.502314.
8. Isaev GO, Trushina Olu, Isaikina MA, et al. The effect of inflammatory bowel diseases on the risk of atherosclerosis: assessment according to ultrasound imaging and sphygmometry. *Терапевтический архив*. 2025;97(1):29-34. (In Russ.) Исаев Г. О., Трушина О. Ю., Исаякина М. А. и др. Влияние воспалительных заболеваний кишечника на риск развития атеросклероза: оценка по данным ультразвуковой диагностики и сфигмометрии. *Терапевтический архив*. 2025;97(1):29-34. doi:10.26442/00403660.2025.01.203028.
9. Nasir K, Acquah I, Dey AK, et al. Inflammatory bowel disease and atherosclerotic cardiovascular disease in U.S. adults—A population-level analysis in the national health interview survey. *Am J Prev Cardiol*. 2022;9:100316. doi:10.1016/j.ajpc.2022.100316.
10. Alayo QA, Loftus EV Jr, Yarur A, et al. Inflammatory Bowel Disease Is Associated With an Increased Risk of Incident Acute Arterial Events: Analysis of the United Kingdom Biobank. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(3):761-70.e13. doi:10.1016/j.cgh.2022.08.035.
11. Fang L, Gao H, Gao X, et al. Risks of Cardiovascular Events in Patients With Inflammatory Bowel Disease in China: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28:52-8. doi:10.1093/ibd/izab326.
12. Olivera PA, Zuily S, Kotze PG, et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(12):857-73. doi:10.1038/s41575-021-00492-8.

13. Naami R, Tashtish N, Neeland IJ, et al. Coronary artery calcium scoring for cardiovascular risk assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Am Heart J.* 2023;266:120-7. doi:10.1016/j.ahj.2023.08.011.
14. Genkel VV, Kuznetsova AS, Lebedev EV, et al. Factors associated with atherosclerotic plaque echogenicity in patients aged 40-64 with carotid atherosclerosis. *Kardiologia.* 2021;61(6):35-40. (In Russ.) Генкель В.В., Кузнецова А.С., Лебедев Е.В. и др. Факторы, связанные с эхогенностью атеросклеротических бляшек, у пациентов в возрасте 40-64 лет с каротидным атеросклерозом. *Кардиология.* 2021;61(6):35-40. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1536.
15. Pogorelova OA, Tripoten MA, Hamchieva LSh, et al. Echogenicity of atherosclerotic plaque — a criterion for assessing the dynamics and prognosis of cardiovascular diseases. *Ultrasound & Functional Diagnostics.* 2023;(4):35-48. (In Russ.) Погорелова О.А., Трипотень М.И., Хамчиева Л.Ш. и др. Эхогенность атеросклеротической бляшки сонной артерии и ее связь с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2023;(4):35-48. doi:10.24835/1607-0771-2023-4-35-48.
16. Genkel V, Kuznetsova A, Lebedev E, et al. Carotid total plaque area as an independent predictor of short-term subclinical polyvascular atherosclerosis progression and major adverse cardiac and cerebrovascular events. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2023; 17:17539447231194861. doi:10.1177/17539447231194861.
17. Magni P. The sex-associated burden of atherosclerotic cardiovascular diseases: An update on prevention strategies. *Mech Ageing Dev.* 2023;212:111805. doi:10.1016/j.mad.2023.111805.
18. Man JJ, Beckman JA, Jaffe IZ. Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2020;126(9):1297-319. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.315930.
19. Drapkina OM, Kim OT. Sex and gender differences in health and disease. Part II. Clinical and medical-social. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(12):3831. (In Russ.) Драпкина О.М., Ким О.Т. Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть II. Клиническая и медико-социальная. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3831. doi:10.15829/1728-8800-2023-3831. EDN: WJNNUC.
20. Kim HL. Differences in Risk Factors for Coronary Atherosclerosis According to Sex. *J Lipid Atheroscler.* 2024;13(2):97-110. doi:10.12997/jla.2024.13.2.97.
21. Rajendran A, Minhas AS, Kazzi B, et al. Sex-specific differences in cardiovascular risk factors and implications for cardiovascular disease prevention in women. *Atherosclerosis.* 2023;384:117269. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117269.
22. Ajoobabady A, Pratico D, Lin L, et al. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms. *Cell Death Dis.* 2024; 15(11):817. doi:10.1038/s41419-024-07166-8.
23. Ershova AI, Balakhonova TV, Meshkov AN, et al. Prevalence of carotid and femoral artery atherosclerosis among the Ivanovo Oblast population: data from the ATEROGEN-Ivanovo study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):2994. (In Russ.) Ершова А.И., Балахонова Т.В., Мешков А.Н. и др. Распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий среди населения Ивановской области: исследование АТЕРОГЕН-Иваново. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(5):2994. doi:10.15829/1728-8800-2021-2994.
24. Bermúdez-López M, Martínez-Alonso M, Castro-Boqué E, et al. Subclinical atheromatosis localization and burden in a low-to-moderate cardiovascular risk population: the ILERVAS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2021;74(12):1042-53. doi:10.1016/j.rec.2020.09.015.
25. Ha C, Magowan S, Accortt NA, et al. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(6):1445-51. doi:10.1038/ajg.2009.81.
26. Singh S, Singh H, Loftus EV Jr, et al. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(3):382-93.e1:quiz e22. doi:10.1016/j.cgh.2013.08.023.
27. Choi YJ, Lee DH, Shin DW, et al. Patients with inflammatory bowel disease have an increased risk of myocardial infarction: a nationwide study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(7):769-79. doi:10.1111/apt.15446.
28. Bigeh A, Sanchez A, Maestas C, et al. Inflammatory bowel disease and the risk for cardiovascular disease: Does all inflammation lead to heart disease? *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(8):463-9. doi:10.1016/j.tcm.2019.10.001.
29. Lungaro L, Costanzini A, Manza F, et al. Impact of Female Gender in Inflammatory Bowel Diseases: A Narrative Review. *J Pers Med.* 2023;13(2):165. doi:10.3390/jpm13020165.
30. Salem DA, El-Ijla R, AbuMusameh RR, et al. Sex-related differences in profiles and clinical outcomes of Inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2024;24(1):425. doi:10.1186/s12876-024-03514-2.
31. Civieri G, Abohashem S, Grewal SS, et al. Anxiety and Depression Associated With Increased Cardiovascular Disease Risk Through Accelerated Development of Risk Factors. *JACC Adv.* 2024;3(9): 101208. doi:10.1016/j.jacadv.2024.101208.
32. Rustgi SD, Kayal M, Shah SC. Sex-based differences in inflammatory bowel diseases: a review. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020; 13:1756284820915043. doi:10.1177/1756284820915043.
33. Khlynova OV, Stepina EA. Disturbance of intestinal permeability and its role in the development of cardiovascular complications in persons with inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;(11):36-45. (In Russ.) Хлынова О.В., Степина Е.А. Нарушение кишечной проницаемости и ее роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у лиц с воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;(11):36-45. doi:10.31146/1682-8658-ecg-207-11-36-45.
34. Li J, Chen Y, Yu Q, et al. Estrogen receptor β alleviates colitis in intestinal epithelial cells and activates HIF-1 α and ATG-9a-mediated autophagy. *Exp Cell Res.* 2025;447(2):114520. doi:10.1016/j.yexcr.2025.114520.
35. Dong W, Peng Q, Liu Z, et al. Estrogen plays an important role by influencing the NLRP3 inflammasome. *Biomed Pharmacother.* 2023;167:115554. doi:10.1016/j.biopha.2023.115554.
36. Merrheim J, Villegas J, Van Wassenhove J, et al. Estrogen, estrogen-like molecules and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102468. doi:10.1016/j.autrev.2020.102468.
37. Constantin AM, Baicus C. Estradiol in Systemic Lupus Erythematosus. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2023;19(2):274-6. doi:10.4183/aeb.2023.274.
38. Moran CA, Collins LF, Beydoun N, et al. Cardiovascular Implications of Immune Disorders in Women. *Circ Res.* 2022;130(4):593-610. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319877.
39. Blumenstein I, Sonnenberg E. Sex- and gender-related differences in inflammatory bowel diseases. *Front. Gastroenterol.* 2023;2: 1199687. doi:10.3389/fgstr.2023.1199687.