

Воспалительные заболевания кишечника: трансформация представлений

И.В. Маев^{✉1}, И.Г. Бакулин², М.И. Скалинская², Е.В. Сказываева²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Глобальное бремя воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) значительно и продолжает расти в связи повышением распространенности язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), с увеличением затрат на диагностику и лечение, а также из-за высокого уровня инвалидизации, что обуславливает поиск факторов риска и предикторов агрессивного течения, развития внекишечных проявлений (ВКП). По последним данным, распространенность ЯК в России составляет 16,6 на 100 тыс. населения, ежегодный регистрируемый прирост – 11,3%, распространенность БК – 5,6 на 100 тыс. населения, а прирост – 13,7%. В российской популяции пациентов с ВЗК средний возраст дебюта заболевания составляет 35,3 года для ЯК и 31,2 года – для БК. При этом у 89,3% пациентов с ЯК для верификации диагноза потребовался период не менее 2 лет, а при БК в течение 2 лет от момента начала клинических симптомов диагноз установлен только у 72,6% пациентов. Одна из доминирующих характеристик ВЗК – их мультисистемность, что приводит к развитию ВКП, которые могут отмечаться у 50–60% больных, причем до 25% пациентов с ВЗК имеют несколько ВКП, и наиболее частыми вариантами являются поражения суставов. Большая частота ВКП отмечается при БК (до 45% пациентов), у пациентов женского пола, курильщиков и при большей продолжительности заболевания. Для прогноза клинической ремиссии имеют значение уровень фекального кальпротектина и С-реактивного белка, потребность в глюкокортикостероидах, для прогноза эндоскопической ремиссии – уровень фекального кальпротектина, а для прогноза гистологической ремиссии имеет значение эндоскопический индекс Шредера ≤ 1 баллу. Абсолютный риск развития колоректального рака при ВЗК остается относительно низким, составляя от 1,1 до 5,4% через 20 лет заболевания. Основными факторами риска при ВЗК считаются тотальное поражение кишки, высокая активность воспаления, стриктурирующий фенотип БК и наличие первичного склерозирующего холангита.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, эпидемиология, осложнения, факторы риска, внекишечные проявления, прогноз

Для цитирования: Маев И.В., Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Воспалительные заболевания кишечника: трансформация представлений. Терапевтический архив. 2023;95(12):1064–1074. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202507

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Inflammatory bowel diseases: Transformation of representations. A review

Igor V. Maev^{✉1}, Igor G. Bakulin², Maria I. Skalinskaya², Ekaterina V. Skazyvaeva²

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The global burden of inflammatory bowel disease (IBD) is currently significant and continues to grow due to the increasing prevalence of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), the increasing costs of diagnosis and treatment, and the high level of disability in patients with this disease. Categories, which leads to the search for risk factors and predictors of aggressive course and extraintestinal manifestations. According to the latest data, the prevalence of UC in Russia is 16.6 per 100 000 population, the annual registered increase is 11.3%; the prevalence of CD is 5.6 per 100 000 population, and the increase is 13.7%. In the Russian population of patients with IBD, the average age of disease onset is 35.3 years for UC and 31.2 years for CD. Moreover, in 89.3% of patients with UC, it took at least 2 years to verify the diagnosis, and in CD, within 2 years from the onset of clinical symptoms, the diagnosis was established in only 72.6% of patients. One of the dominant characteristics of IBD is its multisystem nature, which leads to the development of extraintestinal manifestations (ECM), which can be observed in 50–60% of patients, while up to 25% of patients with IBD have several EMC and the most common variants are joint lesions. A higher frequency of extraintestinal manifestations is observed in CD (up to 45% of patients), in female patients, in smokers and with a longer duration of the disease. To predict clinical remission, the level of fecal calprotectin and CRP, the need for glucocorticosteroids are important, to predict endoscopic remission – the level of fecal calprotectin, and to predict histological remission, an endoscopic Schroeder index value of ≤ 1 is important. The absolute risk of developing colorectal cancer in IBD remains relatively low, ranging from 1.1 to 5.4% after 20 years of disease. The main risk factors for IBD are total intestinal damage, high inflammatory activity, the stricturing phenotype of CD and the presence of primary sclerosing cholangitis.

Keywords: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, epidemiology, complications, risk factors, extraintestinal manifestations, prognosis

For citation: Maev IV, Bakulin IG, Skalinskaya MI, Skazyvaeva EV. Inflammatory bowel diseases: Transformation of representations. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(12):1064–1074. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202507

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: igormaev@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6114-564X

[✉]Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-6151-2021

Igor G. Bakulin. ORCID: 0000-0002-6151-2021

Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника

Глобальное бремя воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в настоящее время является значительным и продолжает расти, это мнение как российских, так и зарубежных экспертов. Указывается, что распространенность и язвенного колита (ЯК), и болезни Крона (БК) значительно увеличилась [1]. Так, в 2020 г. опубликованы результаты мультицентрового метаанализа данных 195 стран (1990–2017 гг.), свидетельствующие об увеличении числа больных с ВЗК с 79,5 до 84,3 на 100 тыс. населения [2], с одной стороны. С другой стороны, с учетом увеличения средней продолжительности жизни и старения населения в целом распространенность ВЗК будет продолжать увеличиваться из-за хронического течения заболевания [3].

Вопросы эпидемиологии продолжают активно изучаться. Так, Т. Hammer и соавт. (2020 г.) по результатам эпидемиологического исследования пришли к выводу о том, что в настоящий момент в мире примерно 3,9 млн женщин и почти 3,0 млн мужчин страдают ВЗК [4]. При этом в Европе распространенность БК варьирует от 1,5 до 213 случаев на 100 тыс. населения, а распространенность ЯК – от 2,4 до 294 на 100 тыс. человек. В целом приблизительно у 0,3% населения Европы диагностировано ВЗК, что соответствует общему количеству 2,5–3 млн человек [5]. В Северной Америке распространенность ВЗК достигла 0,5% населения, и по прогнозам к 2030 г. она составит примерно 4 млн человек [6]. По данным канадских исследователей, распространенность ВЗК составила 725 на 100 тыс. населения в 2018 г., а к 2030 г. эта цифра, по их оценкам, вырастет уже до 981 на 100 тыс. человек [6].

Заболеваемость ВЗК значительно варьирует и динамически колеблется как внутри географических регионов, так и между ними. Самая высокая заболеваемость ВЗК обнаружена в Новой Шотландии и Восточной Канаде, но годовой уровень заболеваемости как БК, так и ЯК снизился значительно – с 27,4 до 17,7 и с 21,4 до 16,7 на 100 тыс. человеко-лет в период с 1996 по 2009 г. соответственно [7].

В Дании заболеваемость БК выросла с 5,2 до 9,1 на 100 тыс. населения, а частота ЯК увеличилась с 10,7 до 18,6 на 100 тыс. человек с 1980 по 2013 г. Аналогично, во Франции заболеваемость БК и ЯК увеличилась с 4,2 и 1,6 на 100 тыс. до 9,5 и 4,1 на 100 тыс. населения с 1988–1990 по 2009–2011 гг. соответственно. В Голландии уровень заболеваемости БК и ЯК увеличился с 5,9 и 11,7 на 100 тыс. населения в 1991 г. до 17,5 и 21,5 в 2010 г., т.е. возрос на 5,97 и 3,79% соответственно [5, 8].

В Азии распространенность ВЗК несколько ниже, чем на Западе, но активно растет. Так, в период с 2001 по 2015 г. распространенность БК и ЯК на Тайване увеличилась с 0,6 и 2,1 до 3,9 и 12,8 на 100 тыс. человек соответственно [4]. В 2014 г. в Гонконге сообщалось о распространенности ЯК и БК на уровне 24,5 и 18,6 на 100 тыс. населения [4]. Исследования, проведенные в Южной Корее, показали аналогичную тенденцию к увеличению распространенности ЯК, которая выросла с 7,6 на 100 тыс. населения в 1997 г.

до 30,9 – в 2005 г. [4, 10]. В обзорном исследовании, проведенном в Японии, обнаружены гораздо более высокие показатели распространенности ЯК и БК на 100 тыс. человек составили 172,9 и 55,6 соответственно, и это практически в 10 раз больше, чем в предыдущем исследовании, проведенном 25 лет назад [4, 9].

В отличие от западных стран в Азии 20 лет назад ВЗК считались редкими заболеваниями. Однако в Корее заболеваемость БК в период с 1986 по 2005 г. увеличилась с 0 до 1,68 на 100 тыс. населения; в то же время зафиксировано увеличение распространенности ЯК с 0,22 до 3,62 на 100 тыс. населения [10]. Подобные тенденции наблюдались и в других регионах Азии. На юге Китая уровень заболеваемости ВЗК утроился: с 1,0 до 3,1 на 100 тыс. человек с 1993 по 2013 г., а прирост уровня заболеваемости ВЗК в Тайване составил 4% для БК и 4,8% для ЯК в период 1998–2008 гг. [11]. Сегодня самая высокая заболеваемость ВЗК в Азиатско-Тихоокеанском регионе зарегистрирована в Индии – 9,31 на 100 тыс. человеко-лет [12].

Данные по Российской Федерации о распространенности и заболеваемости ВЗК по-прежнему ограничены и представлены частичными данными из региональных регистров, которые в значительной степени отличаются друг от друга [1, 13]. По опубликованным сведениям можно судить о том, что заболеваемость ВЗК в Московской области составляет 5,1 на 100 тыс. населения, а распространенность – 60,7 на 100 тыс. человек [1, 14]. В Иркутске распространенность ВЗК равна 74,9 на 100 тыс. населения, а в Республике Татарстан – 40 на 100 тыс. человек [15].

Ориентировочно распространенность ЯК в России составляет 16,6 на 100 тыс. населения, ежегодный регистрируемый прирост – 11,3%; распространенность БК составляет 5,6 на 100 тыс. населения, а ежегодный прирост заболевших – 13,7% [1, 14]. Продолжается организация и проведение всероссийских исследований и проектов национального регистра пациентов с ВЗК, поскольку в таких реализованных проектах, как ESCApe, ESCApe-2, INTENT, не получено данных от всех регионов страны [1, 14].

Современные авторы все чаще используют по отношению к ВЗК эпидемиологическую стадийную классификацию, отражающую концепцию эпидемиологического перехода А. Омрана (1971 г.): появление, ускорение заболеваемости и усугубление распространенности. Возникновение ВЗК представлено спорадическими сообщениями о случаях заболевания [16]. Ускорение заболеваемости ВЗК выражается в неуклонном росте данного показателя в течение нескольких десятилетий при достаточно низкой распространенности [17]. Этап усугубления распространенности отражает устойчивый рост численности населения, живущего с ВЗК, несмотря на стабилизацию или даже снижение заболеваемости [6].

Во многом переход от одного эволюционного этапа ВЗК к другому является результатом воздействия факторов окружающей среды, урбанизации населения, достижений в науке и здравоохранении, в том числе способствующих росту продолжительности жизни населения планеты.

Информация об авторах / Information about the authors

Скалинская Мария Игоревна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-0769-8176

Сказываева Екатерина Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-8563-6870

Maria I. Skalinskaya. ORCID: 0000-0003-0769-8176

Ekaterina V. Skazyvaeva. ORCID: 0000-0002-8563-6870

Факторы риска развития ВЗК

Современные гипотезы предполагают значительный вклад в ускорение роста заболеваемости ВЗК факторов окружающей среды, поскольку генетические факторы риска неизменны на протяжении десятков лет [18]. Ранее продемонстрировано то, что употребление безалкогольных напитков увеличивало риск ЯК [2, 19]. Напротив, высокий уровень витамина D, физическая активность связаны с низким риском развития БК, с одной стороны. С другой стороны, высокий уровень фолиевой кислоты, грудное вскармливание и инфекции *Helicobacter pylori*, по данным литературы, в целом снижают риск возникновения и ВЗК, и ЯК, и БК [2, 19]. Механизмы установленных как негативных, так и протективных ассоциаций факторов внешней среды до сих пор не определены [19].

Влияние курения, как одного из наиболее известных экологических факторов риска, на развитие ВЗК широко изучалось на западных популяциях, где обнаружены ассоциации с вероятностью и негативным прогнозом БК, но не ЯК. Эффект курения у пациентов с БК не воспроизведен в популяциях за пределами Запада, вероятно, указывая на зависимость влияния фактора риска от этнической принадлежности и генетических факторов [19, 20].

Авторы многих эпидемиологических исследований делают акцент на том, что возникновение ВЗК в индустриальных регионах совпадает с вестернизацией пищевых привычек, потенциально меняющих микробиотический состав желудочно-кишечного тракта, что является вмешательством в иммунное равновесие [23]. Для «западной» диеты характерно преобладание насыщенных жиров, животного белка, рафинированного сахара, пищевых добавок в сочетании с низким потреблением фруктов и овощей, клетчатки и сырых продуктов [23]. G. Cui (2018 г.) в результате метаанализа данных более 1700 исследований пришел к выводу о том, что «западные» диетические привычки увеличивают риск ВЗК и в Китае [22], в то время как использование для питья водопроводной воды, потребление чая и кофе защищает от ЯК [21, 22].

За последние годы накопились данные о том, что физическая активность выполняет протективную роль в отношении развития БК как в странах Европы, так и Азии [19, 24]. Авторы китайского систематического обзора сообщают о том, что можно вести речь о снижении риска возникновения не только БК, но и ЯК у физически активных людей [22].

Грудное вскармливание как в европейской, так и в азиатской популяции выявило дозозависимый защитный эффект против возникновения БК и ЯК [24], с наиболее благоприятным эффектом при его продолжительности не менее 12 мес [21].

Одним из дискуссионных факторов, влияющих на развитие ВЗК, является использование антибиотиков в детстве, что связывают с повышенным риском БК у детей [25, 26]. Тем не менее Азиатско-Тихоокеанское эпидемиологическое исследование ВЗК (ACCESS) обнаружило протективный эффект применения антибиотиков в возрасте до 15 лет на развитие как БК, так и ЯК [21].

Возрастные пики заболеваемости и сроки верификации диагноза при ВЗК

ВЗК являются преимущественно заболеваниями молодых, и примерно у 25% пациентов симптомы появляются в возрасте до 20 лет, но дебют заболевания может возникнуть в любом возрасте. Пик заболеваемости ВЗК детского возраста приходится на подростковый период, но приблизительно у 20% детей ВЗК проявляются в возрасте до 10 лет, а у 5% – в возрасте до 5 лет [27]. Результаты европейских и азиатских

исследований свидетельствуют о том, что как при БК, так и при ЯК пик заболеваемости приходится на возрастную интервал от 20 до 30 лет; при этом часть авторов указывают на второй пик при ЯК в возрасте 60–79 лет [5].

В российской популяции пациентов с ВЗК, по опубликованным данным, средний возраст дебюта заболевания составляет 35,3 года для ЯК и 31,2 года – для БК. Детальный анализ показал, что средние сроки от начала симптомов до установления диагноза составляют 2,9 года (34,8 мес) при БК и 1,1 года (13,2 мес) – при ЯК [1, 33].

По данным Северо-Западного регистра пациентов с ВЗК, у 89,3% пациентов с ЯК период для установления диагноза при наличии симптомов занял 2 года и менее. Однако у 6,2% больных эти сроки составили от 3 до 5 лет, у 3,2% – 6–10 лет, у 1,3% – более 10 лет. При БК у 72,6% пациентов диагноз установлен в течение 2 лет от начала проявления клинических симптомов, у 14,3% – через 2–3 года, у 16,7% – через 3–5 лет, у 16,4% – через 6–10 лет, у 6,7% на это потребовалось 10 лет [34, 35].

Обращает на себя внимание то, что у пациентов с БК только в 36,9% случаев диагноз устанавливался в течение 1-го года (для сравнения: у пациентов с ЯК – в 72% случаев в 1-й год), что отчасти может быть связано с поздней обращаемостью, в том числе и в специализированные центры [35].

Как обновилась представления о клинической картине при ВЗК

Согласно Российским клиническим рекомендациям к классическим симптомам ЯК относятся следующие синдромы: кишечный, эндотоксемии, метаболических расстройств и внекишечные проявления (ВКП) [37]. К кишечным проявлениям ЯК относят диарею с кровью, тенезмы, а также запоры при проктитах. Нередко среднетяжелая и тяжелая атаки сопровождаются лихорадкой, проявлениями общей интоксикации с возможным снижением веса, развитием отеков вследствие гипопроteinемии и других симптомов при развитии электролитных нарушений и дефицита витаминов [37]. ВКП представляют собой большой спектр поражений – как связанных, так и не связанных с активностью заболеваемости ЯК, а также обусловленных длительным системным воспалением [37].

Ранее пациентоориентированными исходами при ЯК считались купирование ректального кровотечения и нормализация частоты стула. В настоящее время авторы обращают внимание на персонализацию представлений пациента о критериях положительной динамики [40]. Большинство экспертов указывают, что купирование ректального кровотечения и диареи при ЯК значительно снижает риски колэктомии (КЭ) и долгосрочных осложнений оперативного вмешательства, поскольку эти симптомы коррелируют с эндоскопической активностью [39].

У части больных, даже при достижении клинической ремиссии, сохраняются нарушения стула и болевой абдоминальный синдром. K. Fairbrass и соавт. указывают, что при наличии клинической ремиссии примерно у 32,5% пациентов встречаются СРК-подобные симптомы [42]. В свою очередь, при достижении эндоскопической и гистологической ремиссий также можно ожидать проявлений СРК-подобных симптомов – в 23,5 и 25,8% случаев соответственно [42], что требует персонализированного подхода к пациентам данной категории.

Частота госпитализаций и смертность при ВЗК

Частота госпитализаций при ВЗК варьирует в зависимости от эпидемиологической стадии каждого регио-

на. Страны, находящиеся в эпидемиологической стадии усугубляющейся распространенности заболевания, демонстрируют достаточно стабильные показатели [43, 44]. Напротив, отмечается быстрый темп роста уровня госпитализаций в странах, находящихся на стадии ускорения заболеваемости [16, 45]. Примечательно, что 1-й год после установления диагноза ВЗК связан с самым высоким риском госпитализации по поводу данного заболевания [46].

По отдельным данным, приблизительно 25% пациентов с ЯК нуждаются в экстренной или неотложной помощи в течение всего срока заболевания. За 5-летний срок наблюдения в исследовании Eri-IBD отмечено, что 6% больным с ЯК выполнена КЭ, а частота госпитализаций составила 23% [1, 36, 38].

Последние десятилетия продемонстрировали снижение смертности при ВЗК. Так, в начале XX в. смертность при ЯК достигала 75% в 1-й год от начала заболевания со снижением до 17–20% к 3-му году и свыше длительности болезни пациента [47, 48]. Применение глюкокортикостероидов (ГКС) и внедрение в клиническую практику терапии с применением таргетных иммуносупрессоров и генно-инженерных биологических препаратов в целом привело к снижению потребности в стационарном лечении и хирургическом вмешательстве у пациентов с ВЗК [46, 49]. Однако необходимость в оперативном лечении пациентов с ВЗК по-прежнему остается на высоком уровне, нередко подчеркивая недостаточную эффективность медикаментозного лечения в случае осложненных форм, включая молниеносный колит, перфорацию, стриктуры, кровотечение, развитие дисплазии или злокачественных новообразований и других осложнений [48].

Внекишечные проявления

Одной из доминирующих характеристик ВЗК является их мультисистемность, т.е. вовлечение в иммуновоспалительный процесс не только кишечника, но часто и органов, не относящихся к пищеварительной системе.

Публикации ряда авторов и данные Северо-Западного регистра пациентов с ВЗК свидетельствуют о том, что ВКП могут отмечаться у 50–60% больных [50, 51]. Большая частота ВКП отмечается при БК [52, 53], у пациентов женского пола [54, 55], курильщиков [60] и при большей продолжительности заболевания [60]. По данным исследователей группы SIBDCS, у 26% пациентов ВКП будут проявлять себя до диагностирования ВЗК (среднее время – 5 мес до постановки диагноза ВЗК), и в 74% случаев первые симптомы проявятся после верификации ВЗК (медиана 92 мес) [56].

Суставные проявления. Вовлечение суставов при ВЗК является наиболее частым ВКП с распространенностью 6–46%. В процесс могут вовлекаться как осевые, так и периферические суставы. Среди аксиальных воспалительных артропатий принято различать анкилозирующий спондилит, характеризующийся воспалительной болью в спине и, при проведении магнитно-резонансной томографии, наличием признаков сакроилеита/спондилита (частота выявления при ВЗК составляет 1–12%), и изолированный сакроилеит (частота выявления при ВЗК – 16–46%) [57, 60].

В настоящее время нет никаких доказательств ассоциации применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и обострения ЯК, но потенциально существует взаимосвязь с обострением при БК [60]. Тем не менее решение о применении НПВП принимается в каждом отдельном случае, а препаратами предпочтения являются селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 [60].

Кожные проявления. По литературным данным, приблизительно 20% пациентов с ВЗК когда-либо указывают на появление «кожных» симптомов. Наиболее частый из

них – это узловатая эритема с частотой выявления 1–15% при ВЗК, несколько чаще – при БК [55]. Распространенность узловатой эритемы колеблется от 5 до 15% при БК и от 2 до 10% при ЯК [58]. В исследовании S. Vavricka и соавт. наличие узловатой эритемы не было ассоциировано с активностью течения БК, она выявлялась у 6,8% пациентов в ремиссии и практически в 3 раза реже (2,4%) – у пациентов в обострении; в свою очередь, при ЯК поражения кожи диагностировались в 2,5 раза чаще у пациентов с активным воспалительным процессом (4,7%) [58]. Гангренозная пиодермия возникает реже, частота при ВЗК достигает 0,8–5,0% случаев; при ЯК встречается чаще (0,9–8%) по сравнению с БК (0,7–3,5%).

Гнойный гидраденит имеет распространенность до 23% у пациентов с ВЗК (0,4–15,0% при БК и 0,1–6,1% – при ЯК) по сравнению с 0,1–4,0% в общей популяции [59, 60]. Примечательно, что у пациентов с гнойным гидраденитом и БК чаще выявлялось распространенное поражение – илеоколит (отношение шансов – ОШ 8,3, 95% доверительный интервал – ДИ 2,9–23,8; $p < 0,01$) и перианальное поражение (ОШ 2,9, 95% ДИ 1,19–6,8; $p < 0,01$) [60].

Псориаз также рассматривается как заболевание, ассоциированное с ВЗК, и встречается у 2,7–8,3% пациентов с ВЗК с более высокой распространенностью при БК (2,8–3,3%), чем при ЯК (2,1–2,9%). Из различных форм псориаза наиболее распространенным при ВЗК подтипом является вульгарный псориаз или хронический бляшечный псориаз [60]. У пациентов с ВЗК важной формой псориаза является парадоксальный псориаз, который может быть вызван лечением анти-ФНО агентами [60].

Среди лекарственно-индуцированных состояний, связанных с вовлечением кожного покрова, следует отметить повышенную восприимчивость к кожным инфекциям при терапии тиопуринами (включая хроническую инфекцию вирусными бородавками, связанными с вирусами папилломы человека, и рецидивирующим вирусом простого герпеса). Прием тиопуринов повышает риски возникновения меланомы и немеланомного рака кожи (НМРК) [60]. Терапия сульфасалазином может быть связана с тяжелыми кожными реакциями, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, а также DRESS-синдром (реакция лекарственной гиперчувствительности). Кожные реакции на метотрексат включают алопецию и образование язв в полости рта [60].

Редкими ВЗК-ассоциированными кожными проявлениями являются синдром Свита, метастатическая БК, орофациальный гранулематоз с хейлитом Мишера, эритема Гаммела и буллезный эпидермолиз. Большинство из них связаны с активностью воспалительного процесса в кишке (за исключением «метастатической» БК) [60].

Вовлечение слизистой ротовой полости. Согласно недавнему систематическому обзору уровень распространенности проявлений в полости рта колеблется от 0,7 до 37,0% среди взрослого населения с ВЗК [61, 62]. Чаще ротовая полость вовлекается в процесс у пациентов с БК – у 10% больных, при ЯК – у 4%.

Афтозный стоматит является наиболее частым реактивным ВКП при ВЗК в ротовой полости и встречается у 20% взрослых и 47% детей [61]. Другие проявления в ротовой полости включают пародонтит, вегетативный пиостоматит, образование камней на слизистой оболочке и орофациальный гранулематоз (синдром Мелькерсона–Розенталя/гранулематозный хейлит Мишера) [60, 61, 63].

Офтальмологические проявления. Орган зрения находится на 3-м месте после суставов и кожи по предраспо-

ложенности к аутоиммунному воспалению в сочетании с ВЗК. По мировым литературным данным, до 7% пациентов с ВЗК когда-либо имели поражение глаз, самыми частыми из них были эписклериты, склериты и передние увеиты [60]. Намного реже отмечаются васкулит сетчатки, папиллит, инфильтраты роговицы, миозиты и поражение зрительного нерва [60].

Проявления со стороны ЦНС. Есть предположения о том, что некоторые заболевания центральной нервной системы (ЦНС) могут быть ассоциированы с ВЗК, поскольку распространенность их выше у пациентов с ВЗК, чем в общей популяции [60, 64]. Речь идет о тромбозах венозного синуса, инсультах и демиелинизирующих заболеваниях ЦНС [60].

Распространенность неврологических проявлений или осложнений ВЗК неоднородна и колеблется в пределах 0,2–36,0% [60]. Есть данные об ассоциации ВЗК с другими иммуноопосредованными заболеваниями, например рассеянным склерозом [64]. Описана также возможная связь ВЗК с эпилепсией [60, 65].

Головные боли, периферические полиневропатии в 2–5 раз чаще встречаются при ВЗК по сравнению с общей популяцией, что может быть связано как с основным заболеванием, так и побочными эффектами лекарств [60, 66]. Хорошо известна связь между периферической нейропатией и метронидазолом [67], связь между демиелинизацией ЦНС и применением анти-ФНО- α -препаратов [68], использование которых не рекомендовано при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС или подозрении на них [60].

Кроме того, необходимо проводить дифференциальную диагностику в случаях периферической нейропатии при ВЗК с проявлениями дефицитов витаминов или минералов (В₁₂, В₉, D и E, тиамин и никотинамид, медь), возникших в силу имеющегося нарушения всасывания в вовлеченной в воспалительный процесс тонкой кишке.

ВЗК и заболевания печени. А. Beheshti Maal и соавт. (2023 г.) в систематическом обзоре с метаанализом данных более чем 1,7 млн пациентов указывают, что у 3,5% пациентов с ВЗК могут наблюдаться печеночные проявления различного характера [69].

Гепатобилиарные проявления могут опережать диагностику ВЗК либо развиваться позднее, могут быть бессимптомными либо появляться в сочетании с неспецифическими симптомами, такими как усталость, тошнота и анорексия. К этой группе ВКП относят первичный склерозирующий холангит (ПСХ), аутоиммунный гепатит (АИГ), IgG4-ассоциированный холангит, гранулематозный гепатит и др.

У пациентов с ВЗК риск развития иммунозависимых заболеваний печени, включая ПСХ и АИГ, составляет 5%, причем заболеваемость выше у детей [60, 70].

По литературным данным, ПСХ является классическим ВКП, ассоциированным с ВЗК, но не связанным с активностью воспалительного процесса в кишке. Среди пациентов с ВЗК ПСХ обнаруживается у 2–8% пациентов с ЯК и у 1–3% пациентов с БК. С другой стороны, у 60–80% пациентов с ПСХ отмечается ассоциация ПСХ с ВЗК, причем чаще с ЯК – более чем в 75–80% случаев, оставшиеся 20–25% приходятся на долю БК или неклассифицируемого колита (примерно 5%) [71].

Анализ данных 45 698 пациентов с ВЗК показал, что распространенность АИГ в данной когорте 0,51%. АИГ является редким ВКП при ВЗК; однако у некоторых пациентов АИГ может встречаться одновременно с ПСХ.

Группа испанских исследователей Н. Rocha и соавт. (2021 г.) опубликовали данные динамического исследова-

ния 54 пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени и ВЗК, большинство из которых – пациенты с ЯК и ПСХ (64,5%). Ретроспективный анализ, проведенный исследователями, продемонстрировал ассоциацию предшествующего диагноза АИГ и дебюта ВЗК *de novo* после трансплантации печени у этих больных (ОШ 7,1, 95% ДИ 1,2–42,4; $p=0,012$) [72]. В литературе есть сведения о более частом синдроме перекреста АИГ и ПСХ у пациентов с ВЗК, который чаще наблюдается у пациентов с ЯК, чем у пациентов с БК [60].

Распространенность ПСХ среди пациентов с ВЗК, по данным метаанализа А. Beheshti Maal (2023 г.), составила 1,67%. Эти результаты сопоставимы с исследованием В. Barberio и соавт. (2021 г.), в котором сообщается о распространенности ПСХ – 2,16% из 776 700 пациентов [69, 73].

По результатам последних исследований, распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с ВЗК составляет от 21 до 32% [69]. Так, в очень крупном метаанализе М. Zamaní и соавт. (2022 г.) с включением данных 14 947 пациентов из 18 разных стран значение распространенности НАЖБП при ВЗК составило 30,7% [74].

Бронхопульмональные ВКП. Поражение бронхов и легких при ВЗК является редким осложнением, при котором может поражаться любой сегмент дыхательной системы. К бронхопульмональным проявлениям относятся заболевания дыхательных путей, интерстициальное поражение и гранулематоз легких, имитирующий саркоидоз. Интерстициальные заболевания в основном ассоциированы с ЯК, а гранулематоз – с БК [75]. Бронхопульмональные ВКП могут развиваться даже после КЭ, выполненной в связи с осложнениями ЯК. По данным ряда исследований, функциональные легочные тесты при ВЗК часто бывают бессимптомно изменены, и латентно протекающие интерстициальные заболевания легких могут встречаться у 20–55% пациентов с ВЗК [76].

В отдельную группу легочных поражений относят лекарственно-индуцированные поражения после терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и иммуносупрессорами, которые могут протекать как интерстициальное или гранулематозное поражение [76]. Для верификации осложнений используются диагностические критерии: анамнез приема лекарственного препарата; изменения в легких, появившиеся после терапии; исключение других причин; улучшение после отмены препарата; возвращение симптомов после возобновления терапии [76].

Сосудистые поражения при ВЗК. У пациентов с ВЗК имеется повышенный риск венозных тромбозов, особенно глубоких вен нижних конечностей, внутренних органов и легочной артерии [60]. В патогенез тромбоемболий вносят вклад эндотелиальная дисфункция, активация тромбоцитов и нарушение процессов фибринолиза. Общий риск венозных эмболий при ВЗК повышен в 3 раза по сравнению с общей популяцией. Его увеличивают прием некоторых препаратов, например блокаторов JAK-киназ, активное воспаление в кишке и госпитализации по поводу обострения ВЗК [60].

Тромбоз воротной вены как ВКП при ВЗК возникает очень редко, но может иметь жизнеугрожающие последствия. Пациенты с ВЗК имеют повышенные риски развития данного состояния. Так, по исследованиям клиники Мейо, порталный или мезентериальный тромбоз встречался у 1,3% пациентов с ВЗК и имел 50% летальность [60].

В патогенезе участвует ряд факторов: воспаление, длительная иммобилизация, протяженность поражения кишки, объем хирургического вмешательства, установка центральных катетеров, прием ГКС и курение [60, 77]. Более того, у

пациентов с ВЗК изначально имеются нарушения в коагуляционной системе: увеличенное количество тромбоцитов; повышенный уровень факторов V, VIII и фибриногена; сниженный уровень антитромбина III. Препаратом выбора для терапии является низкомолекулярный гепарин [76, 77].

По современным представлениям, ВКП считаются результатом антиген-специфического иммунного ответа кишечника на клетки вне кишки либо независимого воспалительного события, которое инициируется в результате наличия генетических факторов риска и/или факторов риска окружающей среды. Особый вклад в патогенез многих ВКП при ВЗК вносит нарушение микробиома кишки при повышенной эпителиальной проницаемости.

Целостность кишечного барьера (КБ) имеет важное значение для лимитирования контакта патогенных антигенов с иммунными клетками собственной соединительнотканной пластинки слизистой оболочки, а эпителиальные клетки кишки способны к эндоцитозу бактерий, могут изолировать и нейтрализовать токсины и обнаруживать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, секретировать факторы, способствующие восстановлению эпителия. Регулируемый КБ необходим также для контролируемого транспорта антигена к резидентным иммунным клеткам в ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани, тем самым поддерживая обучение иммунной системы [78]. Нарушение КБ приводит к хроническому воспалению кишки и чрезмерной стимуляции иммунной системы слизистой оболочки [78].

Современные научные обзоры об эпителиальной проницаемости при ВЗК фокусируются на изменениях функции плотных контактов, однако КБ может быть нарушен на любом уровне гистона, а тесные взаимодействия элементов КБ приводят к формированию замкнутой цепи, взаимно потенцируя и усугубляя увеличение проницаемости. Количество, структура и состав плотных контактов при повреждении или воспалении модулируются, неизбежно влияя на микробиом и каскад иммунных реакций в подслизистом слое [79].

Изменение представлений о ВЗК при появлении методов прогнозирования

Для прогнозирования достижения клинической ремиссии, по данным литературы, имеют значение уровень фекального кальпротектина и С-реактивного белка, потребность в ГКС [80]. Предиктором ремиссии является значение фекального кальпротектина менее 75 мкг/г [80], в то время как рост С-реактивного белка и потребность в ГКС являлись неблагоприятными факторами [79, 80].

В стратегии STRIDE претерпела изменения интерпретация эндоскопической ремиссии, т.е. таковая стала рассматриваться как отсутствие каких-либо признаков воспаления (индекс Шкалы Мейо=0, а не 1, как ранее) [80]. «Ужесточение» критериев эндоскопического заживления связано с результатами исследований, свидетельствующими о значимо более частых обострениях ЯК при сохранении даже минимальных эндоскопических изменений (36,6% против 9,4%; $p<0,001$ и 19,3% против 41%; $p=0,022$) [80, 82], а также большим риске госпитализации и применения КЭ [84].

Гистологическая ремиссия, согласно последним представлениям, по-прежнему является не обязательной, но желательной целью [80]. В то же время ремиссия на гистологическом уровне во многих исследованиях показала свои преимущества перед эндоскопическим заживлением в снижении риска обострений и развития осложнений ЯК [80, 84]. Так, даже при эндоскопическом заживлении сохранение гистологической активности ЯК ассоциировано с рецидивом

заболевания через 18 мес ($p=0,0005$), более коротким периодом клинической ремиссии ($p=0,0006$) [81]. Гистологическая активность также повышает риск развития колоректальных неоплазий (ОШ 1,7, 95% ДИ 1,3–2,2) [83].

В литературе активно обсуждаются вопросы прогнозирования стероидозависимости, развития ВКП, а также увеличения протяженности воспаления в толстой кишке при ЯК. Показано, что после первой инициации ГКС стероидозависимости развивается у 17–22% пациентов в течение 1-го года [86].

В исследованиях, направленных на поиск предикторов ВКП, показано, что чаще ВКП развиваются у женщин (в 2,6–4,2 раза), при тяжелом течении ВЗК – в 2,5–3,5 раза, панколите – в 3,3 раза, при потребности в приеме системных ГКС – в 3,2 раза [58].

Что касается увеличения протяженности воспаления при ЯК, показано, что ЯК прогрессировал по протяженности у более чем 1/2 наблюдаемых пациентов (52%) через 5 лет от начала симптомов [38]. Риск увеличения площади поражаемых сегментов прогрессирует с 18% через 5 лет заболевания до 31% – через 10 лет [88].

Хирургические вмешательства при ВЗК

Частота операций на протяжении всей жизни обычно составляет 50% при БК и 20–30% – при ЯК. По наблюдениям С. Bernstein и соавт. (2006 г.), совокупная частота хирургических вмешательств увеличивается по мере длительности заболевания и составляет 10–35%, 21–59% и 37–61% через 1, 5 и 10 лет после постановки диагноза соответственно [101]. Однако уже с 2011 г. стала отмечаться тенденция к снижению частоты хирургических вмешательств в Восточной Европе (21,3% в течение 5 лет после постановки диагноза) [93, 97].

Частота применения КЭ при ЯК, по данным метаанализа С. Fradet и соавт., включавшем работы с 2006 по 2017 г., варьировала от 6 до 56%, что сильно зависело от характера течения болезни (рефрактерность к терапии, наличие тяжелого течения) и длительности наблюдения. У пациентов, не получавших ранее биологическую терапию, частота применения КЭ составляла от 9 до 29,8% при времени наблюдения от 1,6 года до 9 лет [94].

В другом метаанализе 2023 г., авторы которого анализировали исследования с 1946 по 2021 г., включив в него данные 294 тыс. пациентов, показано, что частота применения КЭ составила 3% на 1-м году после установления заболевания, 5% – в течение 5 лет, 10% – в течение 10 лет соответственно [95]. При сравнении частоты хирургических вмешательств в «добиологическую» эру (до 2004 г.) и в биологическую эру указывается, что риск применения КЭ снизился в настоящее время в 1,41 раза (ОР 0,7, 95% ДИ 0,56–0,9; $p<0,01$) в течение 5 лет после установления заболевания [95].

С. Pavel и соавт. (2022 г.) в исследовании выявили достаточно низкий уровень хирургических вмешательств, который составил 10,4%, наблюдая всех пациентов с ВЗК в период с 2017 по 2021 г., проходивших лечение в клинике по поводу ВЗК ($n=540$) [102]. Авторы исследования сообщают, что обычной практикой их клиники было предпочтение раннего начала биологической терапии у пациентов с большей распространенностью и эндоскопической активностью ВЗК, что предполагает потенциально более агрессивное течение.

По данным D. King и соавт., в Великобритании и Северной Ирландии у экстренно госпитализированных больных с ЯК частота применения хирургического вмешательства – КЭ – за 10-летний период (2007–2017 гг.) снизилась на 15%,

синхронно с 4-кратным увеличением использования биологической терапии [103]. Авторы обращают внимание на то, что частота оперативных вмешательств в 1-й год установления диагноза остается высокой, достигая 50% от всех хирургических вмешательств для больных с ВЗК. Факторами, ассоциированными с высоким риском хирургического лечения в исследованной ими когорте, являлись молодой возраст постановки диагноза, поражение подвздошной кишки, признаки стенозирования [105].

Примечательно, что опубликованы и кардинально иные результаты исследований. Так, А. Charagго и соавт. (2021 г.) продемонстрировали только 6-процентную частоту оперативных вмешательств в 1-й год после диагностирования ВЗК [104], предположительно связывая такие данные с ранней диагностикой заболевания среди наблюдаемых пациентов.

Есть публикации, в которых проанализирована взаимосвязь более длительного периода верификации ВЗК и риска хирургического лечения. Так, R. Zaharie и соавт. показали, что длительная задержка диагностики БК повышает риски стриктур кишки в 3,8 раза и хирургического вмешательства по поводу ВЗК – почти в 2 раза [105].

Один из самых крупных анализов S. Lowe и соавт. с изучением более 1 млн 795 тыс. случаев госпитализаций по поводу ВЗК за 8-летний период продемонстрировал стабильную долю срочных операций по поводу БК (25%) и тенденцию к снижению срочных оперативных вмешательств при ЯК с 21 до 14%. Авторами отмечено, что несмотря на увеличение ежегодного числа госпитализаций больных ВЗК, происходит статистически значимое снижение доли больных с ВЗК, перенесших операцию, с 10 до 8,8% ($p < 0,001$) для БК и с 7,7 до 7,5% ($p < 0,001$) для ЯК соответственно [106].

Внекишечный рак

Имеющиеся данные исследований не свидетельствуют о более высоком общем риске солидных внекишечных опухолей при ВЗК. Однако некоторые локализации все же с большей частотой встречаются у больных с ВЗК по сравнению с общей популяцией. К этим локализациям относятся холангиокарцинома, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), рак поджелудочной железы (РПЖ), НМРК, репродуктивный рак, урологические злокачественные новообразования, респираторные злокачественные новообразования и рак щитовидной железы [89].

Несколько исследований и метаанализов последних лет показали повышение риска холангиокарциномы при ВЗК в 2,3 раза по сравнению с популяционным (отношение рисков – ОР 2,6; $p < 0,01$), особенно при ЯК (ОР 3,4; $p < 0,01$) [89, 90].

Риск развития ГЦК, которая является самым распространенным внекишечным раком при ВЗК, выше в 2,6 раза (ОР 2,6; $p < 0,01$) [91]. Известен факт, что основным фактором риска ГЦК считается наличие ПСХ, который, в свою очередь, ассоциирован с ВЗК [92]. Другие факторы риска – пожилой возраст, мужской пол, продолжительность ВЗК, колоректальный рак (КРР) в анамнезе или дисплазия толстой кишки [60]. Еще несколько исследований демонстрируют высокие показатели риска ГЦК у пациентов с очень ранним дебютом ВЗК (SIR 15,3; $p < 0,01$) [93, 97].

Отдельные исследования демонстрируют ассоциации между ВЗК и РПЖ (ОР 1,43; $p < 0,01$), особенно у пациентов с ВЗК и ПСХ (ОР 7,6; $p < 0,01$) [98].

Е. Yuan и соавт. провели популяционное исследование «случай-контроль» для изучения связи между аутоиммунными заболеваниями и риском РПЖ у пациентов в

возрасте ≥ 66 лет в рамках программы (SEER-Medicare) и обнаружили связь ПСХ с аденокарциномой протоков поджелудочной железы (ОШ 1,4; $p < 0,01$) и ассоциацию ЯК с повышенным риском нейроэндокринного РПЖ (ОШ 1,8; $p < 0,01$) [97].

Риск развития рака кожи принято считать более высоким для пациентов с ВЗК, получающих терапию тиопуринами [98]. Однако несколько популяционных исследований выявили связь между ВЗК и НМРК (ОР 1,5; $p < 0,01$) [98].

Несколько эпидемиологических исследований показали повышенный риск развития гематологических раков у пациентов с ВЗК по сравнению с общей популяцией [100]. Как демонстрируют наблюдения, наиболее частым гематологическим злокачественным заболеванием у пациентов с ВЗК является лимфома, в частности неходжкинская лимфома. Так, В. Lo и соавт. в метаанализе, опубликованном в 2021 г., включившем 15 популяционных исследований, обнаружили значительно повышенный риск гематологических злокачественных новообразований (ОР 2,4, 95% ДИ 1,8–3,2), особенно лимфом (ОР 1,9, 95% ДИ 1,1–3,3) среди пациентов с БК [99].

Между тем считается, что абсолютный риск развития гематологических злокачественных опухолей у пациентов с ВЗК остается относительно низким, а общая заболеваемость по-прежнему считается редкой [98]. Роль медикаментозной терапии, включая применение тиопуринов и ингибиторов ФНО- α как фактора риска развития гематологических злокачественных опухолей, остается неясной.

Колоректальный рак

Последние данные свидетельствуют о снижении частоты ВЗК-ассоциированного КРР за последние 20 лет [60, 93]. Тем не менее по-прежнему существует более чем 2-кратный риск КРР у пациентов и с ЯК [60, 93], и с БК по сравнению с общей популяцией.

Развитие новообразований толстой кишки с малигнизацией является одним из главных осложнений ЯК, а риск КРР увеличивается по мере увеличения продолжительности болезни. Так, по данным J. Eaden и соавт., через каждые 10 лет данный риск прогрессивно увеличивается: 2% – через 10 лет, 8% – через 20 лет, 18% – через 30 лет [92].

Современные представления о пациентах с КРР, ассоциированным с ВЗК, включают следующие особенности: более частая встречаемость у мужчин (ОШ 1,10, 95% ДИ 1,05–1,16), значительно худшая общая выживаемость по сравнению с пациентами без ВЗК (ОР 1,33; 95% ДИ 1,20–1,47) [98], большая частота низкой дифференцировки (ОШ 2,02, 95% ДИ 1,6–2,6), муцинозных или перстневидноклеточных карцином (ОШ 2,43, 95% ДИ 1,3–4,4), синхронных опухолей (ОШ 3,2, 95% ДИ 2,3–4,5), правостороннего КРР (ОШ 1,6, 95% ДИ 1,1–2,1), меньшая частота радикальных резекций (ОШ 0,6, 95% ДИ 0,4–0,8). Пациенты с КРР, развившемся в результате ЯК, имеют более благоприятную общую выживаемость, чем при БК (ОР 0,79; 95% ДИ 0,7–0,9).

Основными факторами риска КРР при ВЗК считаются тотальное поражение кишки (тотальный колит), высокая воспалительная «нагрузка» (интенсивность и длительность), стриктурирующий фенотип БК и наличие ПСХ. Абсолютный риск развития КРР при ВЗК остается относительно низким, составляя от 1,1 до 5,4% через 20 лет заболевания [60].

Следует также помнить, что КРР при ВЗК связан с риском смерти, т.е. плохим прогнозом (ОР 1,45, 95% ДИ 1,3–1,6), худшей 5-летней выживаемостью у лиц до 50 лет по сравнению со спорадическим КРР [60].

Заключение

ВЗК относятся к иммуноопосредованным заболеваниям, которые обычно манифестируют в молодом возрасте, требуют пожизненной патогенетической терапии. Несмотря на достижения фармакотерапии, отмечается рост заболеваемости и распространенности ВЗК с сохранением потребности в хирургических вмешательствах, что сопровождается снижением трудоспособности, нарушением качества жизни и социальной дезадаптацией пациентов, что, по мнению как российских, так и зарубежных экспертов, приводит к росту глобального бремени ВЗК.

Изменения в представлениях развиваются в изучении факторов риска ВЗК. Выявлены различные факторы риска и для ЯК, и для БК, однако механизмы реализации установленных как негативных, так и протективных ассоциаций факторов внешней среды до сих пор не определены.

В последнее время изменились представления о клинических проявлениях, которые стали делить на типичные для ВЗК симптомы и на внекишечные симптомы, часто сохраняющиеся в период ремиссии (недомогание, слабость, подавленное настроение, снижение трудоспособности, сексуальные нарушения, СРК-подобные симптомы и др.), что изменило терапевтические подходы и представления о необходимости контролировать при ВЗК только «адресные» симптомы.

Изменения в представлениях о ВЗК за последние 10–20 лет характеризуются также пониманием мультисистемности поражений с развитием ВКП, которые развиваются примерно у 25% пациентов с ЯК и у 45% – с БК; при этом до 25% пациентов с ВЗК имеют несколько ВКП (до пяти), но наиболее частыми вариантами являются ВКП со стороны суставов. Предикторы развития ВКП – женский пол, курение, длительный анамнез.

Следует подчеркнуть, что за последние годы несколько раз менялись представления о целях при терапии ВЗК. Так, ранее целями терапии считались достижение ремиссии, профилактика осложнений и оперативных вмешательств, в дальнейшем стали указывать на необходимость достижения эндоскопической ремиссии и обеспечение качества жизни пациентов. Однако в настоящее время возможной целью считают достижение гистологической (полной) ремиссии, что ассоциируется с меньшим риском госпитализаций, оперативных вмешательств, меньшим риском развития КРР. Самым последним тезисом явился термин «устранение болезни» (disease clearance), в первую

очередь в отношении ЯК, что подразумевает под собой полное купирование симптомов, эндоскопическое и гистологическое заживление с последующим восстановлением специфических сигнальных путей на молекулярном уровне, что требует не только теоретического обоснования и экспериментальных доказательств такого положения, но и проверки клинической практикой существующих вариантов лечения и новых терапевтических подходов.

Вместе с тем за последние годы пришло понимание того, что существующие проблемы при курации больных с ВЗК (трудности как ранней, так и дифференциальной диагностики, недостаточная приверженность пациентов терапии и многое другое) значимо лучше решаются в специализированных центрах ВЗК, где уменьшается число лабораторных, эндоскопических и других инструментальных исследований, снижается число случаев госпитализаций как в плановом порядке, так и по неотложным показаниям, что, безусловно, приводит не только к снижению финансовых затрат, но и более эффективному и качественному уровню оказания помощи пациентам данной категории.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АИГ – аутоиммунный гепатит
 БК – болезнь Крона
 ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
 ВКП – внекишечные проявления
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
 ДИ – доверительный интервал
 КБ – кишечный барьер
 КРР – колоректальный рак
 КЭ – колэктомия

НМРК – меланомный рак кожи
 ОР – отношение рисков
 ОШ – отношение шансов
 ПСХ – первичный склерозирующий холангит
 РПЖ – рак поджелудочной железы
 СРК-подобные симптомы – симптомы типа синдрома раздраженного кишечника
 ФНО – фактор некроза опухоли
 ЦНС – центральная нервная система
 ЯК – язвенный колит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Белоусова Е.А., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., и др. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального регистра. *Колoproктология*. 2023;1(83):65-82 [Belousova EA, Shelygin YuA, Achkasov SI, et al. Clinical and demographic features and treatment approaches for inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis) in the Russia. The primery results of the analysis of the National Register. *Koloproktologia*. 2023;22(1):65-82 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82
2. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in

- 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(1):17–30. DOI:10.1016/S2468-1253(19)30333-4
3. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2017;152(2):313–21.e2. DOI:10.1053/j.gastro.2016.10.020
4. Hammer T, Langholz E. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Balance between East and West? A narrative review. *Dig Med Res.* 2020;3:48. DOI:10.21037/dmr-20-149
5. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL; ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis.* 2013;7(4):322–37. DOI:10.1016/j.crohns.2013.01.010
6. Coward S, Clement F, Benchimol EI, et al. Past and future burden of inflammatory bowel diseases based on modeling of population-based data. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1345–53.e4. DOI:10.1053/j.gastro.2019.01.002
7. Ghione S, Sarter H, Fumery M, et al. Dramatic Increase in Incidence of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease (1988–2011): A Population-Based Study of French Adolescents. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(2):265–272. DOI:10.1038/ajg.2017.228
8. van den Heuvel TRA, Jeuring SFG, Zeegers MP, et al. A 20-Year temporal change analysis in incidence, presenting phenotype and mortality, in the dutch IBD cohort—can diagnostic factors explain the increase in IBD incidence? *J Crohns Colitis.* 2017;11(10):1169–79. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjx055
9. Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al. Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: An analysis of a nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2019;54(12):1070–7. DOI:10.1007/s00535-019-01603-8
10. Kim HJ, Hann HJ, Hong SN, et al. Incidence and natural course of inflammatory bowel disease in Korea, 2006–2012: A nationwide population-based study. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(3):623–30. DOI:10.1097/MIB.0000000000000313
11. Ng SC, Tang W, Ching JY, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology.* 2013;145(1):158–165.e2. DOI:10.1053/j.gastro.2013.04.007
12. Ng SC, Kaplan GG, Tang W, et al. Population density and risk of inflammatory bowel disease: A prospective population-based study in 13 countries or regions in Asia-Pacific. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(1):107–15. DOI:10.1038/s41395-018-0233-2
13. Князев О.В., Шкурко Т.В., Фадеева Н.А., и др. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;3(139):4–12 [Knyazev OV, Shkurko TV, Fadeyeva NA, et al. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease. Yesterday, today, tomorrow. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2017;3(139):4–12 (in Russian)].
14. Белоусова Е.А., Халиф И.Л., Абдулганиева Д.И., и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(5):445–63 [Belousova EA, Halif IL, Abdulganieva DI, et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: Results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):445–63 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463
15. Князев О.В., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., и др. Реальная практика лекарственной терапии среднетяжелых и тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника в России, Республике Беларусь и Республике Казахстан. Промежуточные результаты исследования INTENT. *Альманах клинической медицины.* 2021;49(7):443–54 [Knyazev OV, Belousova EA, Abdulganieva DI, et al. Real world practice of medical treatment for moderate and severe inflammatory bowel diseases in Russian Federation, Republic of Belarus and Republic of Kazakhstan: Intermediate results of the INTENT study. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(7):443–54 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2021-49-061
16. Kaplan GG, Ng SC. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(4):307–16. DOI:10.1016/S2468-1253(16)30077-2
17. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46–54.e42; quiz e30. DOI:10.1053/j.gastro.2011.10.001
18. Rogler G, Biedermann L, Scharl M. New insights into the pathophysiology of inflammatory bowel disease: Microbiota, epigenetics and common signalling pathways. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14599. DOI:10.4414/sm.w.2018.14599
19. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: An umbrella review of meta-analyses. *Gastroenterology.* 2019;157(3):647–659.e4. DOI:10.1053/j.gastro.2019.04.016
20. Thomas T, Chandan JS, Li VSW, et al. Global smoking trends in inflammatory bowel disease: A systematic review of inception cohorts. *PLoS One.* 2019;14(9):e0221961. DOI:10.1371/journal.pone.0221961
21. Ng SC, Tang W, Leong RW, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: A population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut.* 2015;64(7):1063–71. DOI:10.1136/gutjnl-2014-307410
22. Cui G, Yuan A. A systematic review of epidemiology and risk factors associated with Chinese inflammatory bowel disease. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:183. DOI:10.3389/fmed.2018.00183
23. Altajar S, Moss A. Inflammatory bowel disease environmental risk factors: Diet and gut microbiota. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(12):57. DOI:10.1007/s11894-020-00794-y
24. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(3):380–9. DOI:10.1111/jgh.14872
25. Hviid A, Svanström H, Frischi M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut.* 2011;60(1):49–54. DOI:10.1136/gut.2010.219683
26. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(11):1728–38. DOI:10.1038/ajg.2014.246
27. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015;169(11):1053–60. DOI:10.1001/jamapediatrics.2015.1982
28. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, et al. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2018;24(25):2741–63. DOI:10.3748/wjg.v24.i25.2741
29. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, et al. Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: Systematic review. *Gastroenterology.* 2022;162(4):1147–59.e4. DOI:10.1053/j.gastro.2021.12.282
30. Lakatos L, Kiss LS, David G, et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(12):2558–65. DOI:10.1002/ibd.21607
31. Rönblom A, Holmström T, Tanghøj H, et al. Low colectomy rate five years after diagnosis of ulcerative colitis. Results from a prospective population-based cohort in Sweden (ICURE) diagnosed during 2005–2009. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(11):1339–44. DOI:10.1080/00365521.2016.1200141
32. Su HY, Gupta V, Day AS, Geary RB. Rising incidence of inflammatory bowel disease in Canterbury, New Zealand. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(9):2238–44. DOI:10.1097/MIB.0000000000000829
33. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колoproktologia.* 2023;3(85):10–49 [Shelygin YA, Ivashkin VT, Achkasov SI, et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia.* 2023;22(3):10–49 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49
34. Бакулин И.Г., Жигалова Т.Н., Латария Э.Л., и др. Опыт внедрения Федерального регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Санкт-Петербурге. *Фарматека.* 2017;55:56–9 [Bakulin IG, Zhigalova TN, Latariya EL, et al. Experience of introduction of the Federal Registry of patients with inflammatory bowel diseases in Saint Petersburg. *Pharmateca.* 2017;55:56–9 (in Russian)].
35. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказыбаева Е.В. Северо-Западный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: достижения и уроки. *Колoproktologia.* 2022;21(1):37–49

- [Bakulin IG, Skalinskaya MI, Skazyvaeva EV. North-Western register of patients with inflammatory bowel diseases: Achievements and lessons learned. *Koloproktologia*. 2022;21(1):37-49 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2022-1-37-49
36. Маев И.В., Шельгин Ю.А., Скалинская М.И., и др. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(1):27-35 [Maev IV, Shelygin YuA, Skalinskaya MI, et al. The pathomorphosis of inflammatory bowel diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(1):27-35 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1219
 37. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., и др. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колoproktologia*. 2023;22(1):10-44 [Shelygin YuA, Ivashkin VT, Belousova EA, et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10-44 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44
 38. Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK, et al. Natural disease course of ulcerative colitis during the first five years of follow-up in a European population-based inception cohort-an Epi-IBD study. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):198-208. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjy154
 39. Dragasevic S, Sokic-Milutinovic A, Stojkovic Lalošević M, et al. Correlation of Patient-Reported Outcome (PRO-2) with endoscopic and histological features in ulcerative colitis and Crohn's disease patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2020;2020:2065383. DOI:10.1155/2020/2065383
 40. Wong D, Travis SPL. Patient-reported goals in inflammatory bowel disease: What's the problem? *J Crohns Colitis*. 2022;16(3):339-40. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjab156
 41. Irving P, Burisch J, Driscoll R, et al. IBD2020 global forum: Results of an international patient survey on quality of care. *Intest Res*. 2018;16(4):537-45. DOI:10.5217/ir.2018.00041
 42. Fairbrass KM, Costantino SJ, Gracie DJ, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(12):1053-62. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30300-9
 43. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(1):56-66. DOI:10.1038/s41575-020-00360-x
 44. Ananthakrishnan AN, Kaplan GG, Ng SC. Changing global epidemiology of inflammatory bowel diseases: Sustaining health care delivery into the 21st century. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1252-60. DOI:10.1016/j.cgh.2020.01.028
 45. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies [published correction appears in *Lancet*. 2020 Oct 3;396(10256):e56]. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32448-0
 46. Buie MJ, Quan J, Windsor JW, et al. Global hospitalization trends for Crohn's disease and ulcerative colitis in the 21st century: A systematic review with temporal analyses. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(9):2211-21. DOI:10.1016/j.cgh.2022.06.030
 47. Viscido A, Papi C, Latella G, Frieri G. Has infliximab influenced the course and prognosis of acute severe ulcerative colitis? *Biologics*. 2019;13:23-31. DOI:10.2147/BTT.S179006
 48. Candido FD, Fiorino G, Spadaccini M, et al. Are surgical rates decreasing in the biological era in IBD? *Curr Drug Targets*. 2019;20(13):1356-62. DOI:10.2174/1389450120666190426165325
 49. Dheri AK, Kuenzig ME, Mack DR, et al. Shifting health care use from hospitalisations and surgeries to outpatient visits in children with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study from Ontario, Canada. *J Crohns Colitis*. 2021;15(12):1991-2000. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjab095
 50. Walldorf J, Twarz M, Schober C, et al. High frequency of secondary, but not primary ocular manifestations of inflammatory bowel disease in patients treated at a tertiary care center. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(12):1502-6. DOI:10.1097/MEG.0000000000001248
 51. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, et al. Prevalence and characteristics of extra-intestinal manifestations in a large cohort of Greek patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(4):429-36. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv232
 52. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1116-22. DOI:10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x
 53. van Erp SJ, Brakenhoff LK, van Gaalen FA, et al. Classifying back pain and peripheral joint complaints in inflammatory bowel disease patients: A prospective longitudinal follow-up study. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):166-75. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv195
 54. Severs M, Spekhorst LM, Mangen MJ, et al. Sex-related differences in patients with inflammatory bowel disease: Results of 2 prospective cohort studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(6):1298-306. DOI:10.1093/ibd/izy004
 55. Roth N, Biedermann L, Fournier N, et al. Occurrence of skin manifestations in patients of the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210436. DOI:10.1371/journal.pone.0210436
 56. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1794-800. DOI:10.1097/MIB.0000000000000429
 57. Sepriano A, Rubio R, Ramiro S, et al. Performance of the ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis: A systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):886-90. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210747
 58. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):110-19. DOI:10.1038/ajg.2010.343
 59. Yadav S, Singh S, Edakkanambeth Varayil J, et al. Hidradenitis suppurativa in patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):65-70. DOI:10.1016/j.cgh.2015.04.173
 60. Gordon H, Burisch J, Ellul P, et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2023;jjad108. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjad108
 61. Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, et al. Prevalence of oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: A systematic review. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(3):77. DOI:10.3390/diagnostics9030077
 62. Ribaldone DG, Brigo S, Mangia M, et al. Oral manifestations of inflammatory bowel disease and the role of non-invasive surrogate markers of disease activity. *Medicines (Basel)*. 2020;7(6):33. DOI:10.3390/medicines7060033
 63. Durgin JS, Rodriguez O, Sollecito T, et al. Diagnosis, clinical features, and management of patients with granulomatous cheilitis. *JAMA Dermatol*. 2021;157(1):112-4. DOI:10.1001/jamadermatol.2020.4383
 64. Benjaminsen E, Myhr KM, Grytten N, Alstadhaug KB. Comorbidity in multiple sclerosis patients from Nordland County, Norway - validated data from the Norwegian Patient Registry. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;48:102691. DOI:10.1016/j.msard.2020.102691
 65. Chen M, Lee G, Kwong LN, et al. Cerebral white matter lesions in patients with Crohn's disease. *J Neuroimaging*. 2012;22(1):38-41. DOI:10.1111/j.1552-6569.2010.00538.x
 66. Moisset X, Bommelaer G, Boube M, et al. Migraine prevalence in inflammatory bowel disease patients: A tertiary-care centre cross-sectional study. *Eur J Pain*. 2017;21(9):1550-60. DOI:10.1002/ejp.1056
 67. Goolsby TA, Jakeman B, Gaynes RP. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: A systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(3):319-25. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2017.08.033
 68. Fromont A, De Seze J, Fleury MC, et al. Inflammatory demyelinating events following treatment with anti-tumor necrosis factor. *Cytokine*. 2009;45(2):55-7. DOI:10.1016/j.cyto.2008.11.002
 69. Beheshti Maal A, Shahrabaf MA, Sadri B, et al. Prevalence of hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: A GRADE assessed systematic review and meta-analysis on more than 1.7 million patients. *J Crohns Colitis*. 2023;jjad157. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjad157
 70. Saich R, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(3):331-7. DOI:10.3748/wjg.14.331
 71. Palmela C, Peerani F, Castaneda D, et al. Inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis: A review of the phenotype and associated specific features. *Gut Liver*. 2018;12(1):17-29. DOI:10.5009/gnl16510
 72. Rocha HC, Vilela EG. Clinical aspects and prognosis of patients with inflammatory bowel disease associated with autoimmune liver diseases. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;45(2):83-90. DOI:10.1016/j.gastrohep.2021.03.011

73. Barberio B, Massimi D, Cazzagon N, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021;161(6):1865-77. DOI:10.1053/j.gastro.2021.08.032
74. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Singh S, et al. Meta-analysis: Prevalence of, and risk factors for, non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(8):894-907. DOI:10.1111/apt.16879
75. Eliadou E, Moleiro J, Ribaldone DG, et al. Interstitial and granulomatous lung disease in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis*. 2020;14(4):480-9. DOI:10.1093/ecco-jcc/ijz165
76. Harbord M, Anness V, Vavricka SR, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54. DOI:10.1093/ecco-jcc/ijv213
77. Sinagra E, Aragona E, Romano C, et al. The role of portal vein thrombosis in the clinical course of inflammatory bowel diseases: Report on three cases and review of the literature. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:916428. DOI:10.1155/2012/916428
78. Скалинская М.И., Деев Р.В., Пресняков Е.В., и др. Гистион эпителиального кишечного барьера при воспалительных заболеваниях кишечника: морфофункциональная характеристика и клиническое значение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(5):292-9 [Skalinskaya MI, Deev RV, Presnyakov EV, et al. Histone of the intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel diseases: Morphofunctional characteristics and clinical significance. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(5):292-9 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2023-7-5-7
79. Park J, Kang SJ, Yoon H, et al. Histologic evaluation using the robarts histopathology index in patients with ulcerative colitis in deep remission and the association of histologic remission with risk of relapse. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(11):1709-16. DOI:10.1093/ibd/izab340
80. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining therapeutic goals for treatment strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83. DOI:10.1053/j.gastro.2020.12.031
81. Kirchgessner J, Svrcek M, Le Gall G, et al. Nancy index scores of chronic inflammatory bowel disease activity associate with development of colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:150-7.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2019.05.002
82. Yoon H, Jangi S, Dulai PS, et al. Incremental benefit of achieving endoscopic and histologic remission in patients with ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159:1262-75.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2020.06.043
83. Danese S, Roda G, Peyrin-Biroulet L. Evolving therapeutic goals in ulcerative colitis: Towards disease clearance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(1):1-2. DOI:10.1038/s41575-019-0211-1
84. Ernández-Rocha C, Nayeri S, Turpin W, et al. Combined histo-endoscopic remission but not endoscopic healing alone in ulcerative colitis is associated with a mucosal transcriptional profile resembling healthy mucosa. *J Crohns Colitis*. 2022;16:1020-9. DOI:10.1093/ecco-jcc/ijac001
85. Manuc M, Ionescu EM, Milanese E, et al. Molecular signature of persistent histological inflammation in ulcerative colitis with mucosal healing. *J Gastrointest Liver Dis*. 2020;29(2):159-66. DOI:10.15403/jgld-576
86. Ho GT, Chiam P, Drummond H, et al. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: Analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(2):319-30. DOI:10.1111/j.1365-2036.2006.02974.x
87. Singeap AM, Girleanu I, Diculescu M, et al. Risk factors for extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases – data from the Romanian National Registry. *J Gastrointest Liver Dis*. 2021;30(3):346-57. DOI:10.15403/jgld-3818
88. Wang Z, Zhang H, Yang H, et al. The incidence rate and risk factors of malignancy in elderly-onset inflammatory bowel disease: A Chinese Cohort Study From 1998 to 2020. *Front Oncol*. 2021;11:788980. DOI:10.3389/fonc.2021.788980
89. Huai JP, Ding J, Ye XH, et al. Inflammatory bowel disease and risk of cholangiocarcinoma: Evidence from a meta-analysis of population-based studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(8):3477-82. DOI:10.7314/apjcp.2014.15.8.3477
90. Trivedi PJ, Crothers H, Mytton J, et al. Effects of primary sclerosing cholangitis on risks of cancer and death in people with inflammatory bowel disease, based on sex, race, and age. *Gastroenterology*. 2020;159(3):915-28. DOI:10.1053/j.gastro.2020.05.049
91. Jung YS, Han M, Park S, et al. Cancer risk in the early stages of inflammatory bowel disease in Korean patients: A Nationwide Population-based Study. *J Crohns Colitis*. 2017;11(8):954-62. DOI:10.1093/ecco-jcc/ijx040
92. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526-35. DOI:10.1136/gut.48.4.526
93. Dai N, Haidar O, Askari A, et al. Colectomy rates in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2023;55(1):13-20. DOI:10.1016/j.dld.2022.08.039
94. Fradet C, Kern J, Atanasov P, et al. Impact of surgery and its complications in ulcerative colitis patients in clinical practice: A systematic literature review of real-world evidence in Europe. *Int J Surg Open*. 2019;22:22-32. DOI:10.1016/j.ijso.2019.11.010
95. Lu C, Schardey J, Zhang T, et al. Survival outcomes and clinicopathological features in inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2022;276(5):e319-30. DOI:10.1097/SLA.0000000000005339
96. Everhov ÅH, Erichsen R, Sachs MC, et al. Inflammatory bowel disease and pancreatic cancer: A Scandinavian Register-Based Cohort Study 1969–2017. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(1):143-54. DOI:10.1111/apt.15785
97. Yuan F, Pfeiffer RM, Julián-Serrano S, et al. Autoimmune conditions and pancreatic cancer risk in older American adults. *Int J Cancer*. 2023;152(2):172-82. DOI:10.1002/ijc.34235
98. Massano A, Bertin L, Zingone F, et al. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease: A literature review. *Cancers*. 2023;15(15):3824. DOI:10.3390/cancers15153824
99. Lo B, Zhao M, Vind I, Burisch J. The risk of extraintestinal cancer in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(6):1117-38.e19. DOI:10.1016/j.cgh.2020.08.015
100. Russo MF, Diddoro A, Iodice A, et al. Incidence of lymphomas in inflammatory bowel disease: Report of an emblematic case, systematic review, and meta-analysis. *Front Med*. 2023;10:1172634. DOI:10.3389/fmed.2023.1172634
101. Bernstein CN, Nabalamba A. Hospitalization, surgery, and readmission rates of IBD in Canada: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(1):110-18. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00330.x
102. Pavel C, Diculescu M, Constantinescu G, et al. Surgery for inflammatory bowel disease in the era of biologic therapy: A multicenter experience from Romania. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(2):337. DOI:10.3390/medicina59020337
103. King D, Rees J, Mytton J, et al. The outcomes of emergency admissions with ulcerative colitis between 2007 and 2017 in England. *J Crohns Colitis*. 2020;14(6):764-72. DOI:10.1093/ecco-jcc/ijz185
104. Chaparro A, Garre A, Ortiz AN, et al. Incidence, clinical characteristics and management of inflammatory bowel disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med*. 2021;10(13):2885. DOI:10.3390/jcm10132885
105. Zaharie R, Tantau A, Zaharie F. Diagnostic delay in Romanian patients with inflammatory bowel disease: Risk factors and impact on the disease course and need for surgery. *J Crohns Colitis*. 2015;10(3):306-14. DOI:10.1093/ecco-jcc/ijv215
106. Lowe SC, Sauk JS, Limketkai BN, Kwaan MR. Declining rates of surgery for inflammatory bowel disease in the era of biologic therapy. *J Gastrointest Surg*. 2021;25(1):211-9. DOI:10.1007/s11605-020-04832-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.10.2023



OMNIDOCTOR.RU