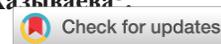


И.В. Маев¹, Ю.А. Шелыгин², М.И. Скалинская³, А.В. Веселов², Е.В. Сказываева³,
И.А. Расмагина³, Д.А. Комарова³, И.Г. Бакулин³



¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,
Москва, Российская Федерация

² Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих, Москва, Российская Федерация

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к иммуноопосредованным заболеваниям, которые обычно манифестируют в молодом возрасте, требуют пожизненной патогенетической терапии с частым решением вопроса о хирургическом вмешательстве, что сопровождается снижением трудоспособности, нарушением качества жизни и социальной дезадаптацией. Однако своевременная диагностика с использованием современных диагностических методов, применение иммуносупрессивной и биологической терапии привели к значительному, с позиции доказательной медицины, патоморфозу данных заболеваний. Несмотря на достижения фармакотерапии, отмечается рост заболеваемости и распространенности ВЗК, сохраняется потребность в хирургических вмешательствах как при болезни Крона, так и при язвенном колите на протяжении всего периода заболевания, но при этом отмечается трансформация течения ВЗК в сторону большей variability симптоматики, несоответствия клинических симптомов с реальной тяжестью воспаления, роста доли пациентов с внекишечными проявлениями и резистентностью к препаратам индукционной и базисной терапии. Вместе с тем существуют проблемы при курации пациентов данной категории: трудности в ранней диагностике и дифференциальной диагностике ВЗК, наличие опыта и навыков диагностики внекишечных проявлений, необходимость раннего и своевременного начала терапии с учетом существующих рекомендаций, недостаточная приверженность пациентов к терапии и др.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника.

(Для цитирования: Маев И.В., Шелыгин Ю.А., Скалинская М.И., Веселов А.В., Сказываева Е.В., Расмагина И.А., Комарова Д.А., Бакулин И.Г. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. Вестник РАМН. 2020;75(1):27–35. doi: 10.15690/vramn1219)

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — язвенный колит и болезнь Крона — активно обсуждаются гастроэнтерологами и колопроктологами в последние несколько десятилетий. Связано это во многом с отсутствием установленного этиологического фактора их развития, необходимостью комплексного подхода в диагностике, мультидисциплинарностью подходов к терапии.

Учитывая иммуноопосредованный характер патологии, современные методы лечения ВЗК направлены на индукцию и поддержание ремиссии с использованием иммуносупрессивной терапии, имеющей патогенетические точки приложения с позиции доказательной медицины.

ВЗК относятся к заболеваниям, которые обычно начинаются в подростковом или молодом возрасте, в период физической, трудовой и социальной активности. При

I.V. Maev¹, Yu.A. Shelygin², M.I. Skalinskaya³, A.V. Veselov², E.V. Skazyvaeva³, I.A. Rasmagina³,
D.A. Komarova³, I.G. Bakulin³

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

² State research center of coloproctology named after A.N. Ryzhikh, Moscow, Russian Federation

³ North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

The Pathomorphosis of Inflammatory Bowel Diseases

Inflammatory bowel diseases (IBD) are immune-mediated diseases and usually manifest at a young age. They require a long-term treatment or surgery with a high probability of surgical intervention. IBDs are accompanied by a decrease in working capacity, impaired quality of life and social disadaptation. However, timely diagnosis with using modern diagnostic methods, the use of evidence-based immunosuppressive and biological therapy significantly changed the pathomorphosis of this disease. But despite the achievements of the pharmacotherapy, the incidence and prevalence of IBD are still increasing, a demand for surgery remains both for Crohn's disease and ulcerative colitis throughout all the period of illness. At the same time there is a trend towards the variability of symptoms, mismatch of the clinical symptoms with the real severity of inflammation, increase of a number of patients with extraintestinal manifestations and resistance to induction and maintenance therapies. In addition to this, the observation of this group of patients is complicated due to the difficulty of the early diagnosis and differential analysis of IBD, the need of early induction treatment according to the guidelines and the lack of adherence to the therapy.

Keywords: inflammatory bowel disease (IBD), Crohn's disease, ulcerative colitis, IBD pathomorphosis.

(For citation: Maev IV, Shelygin YuA, Skalinskaya MI, Veselov AV, Skazyvaeva EV, Rasmagina IA, Komarova DA, Bakulin IG. The Pathomorphosis of Inflammatory Bowel Diseases. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(1):27–35. doi: 10.15690/vramn1219)

этом большинству пациентов требуется длительная и даже пожизненная терапия, зачастую ставится вопрос о хирургическом вмешательстве с резекцией либо удалением кишки, что приводит к снижению трудоспособности и инвалидизации, значимому нарушению качества жизни и социальной дезадаптации, включая решение проблем доступа в туалет, выбора профессии и т.д.

Вместе с тем современные лечебно-диагностические подходы при ВЗК привели к значительному патоморфозу данной патологии за последнее время.

**Воспалительные заболевания кишечника:
современные подходы к диагностике и лечению**

Эпидемиология ВЗК

По проведенным метаанализам и отчетам, в настоящее время можно говорить о наибольшей распространенности ВЗК в странах Европы (505 на 100 тыс. в Норвегии и 322 на 100 тыс. в Германии для язвенного колита и болезни Крона соответственно) и Северной Америки (286 на 100 тыс. в США и 319 на 100 тыс. в Канаде соответственно) [1].

Распространенность ВЗК превысила 0,3% в Северной Америке, Океании и во многих странах Европы. С 1990 г. рост заболеваемости, по данным литературы, составляет от 4 до 11,1% для болезни Крона и от 4,8 до 14,9% для язвенного колита [1].

Заболеваемость и распространенность ВЗК неуклонно растет в Латинской Америке и Карибском бассейне. Заболеваемость ВЗК в Бразилии увеличилась с 0,08 на 100 тыс. человеко-лет в 1988 г. до 0,68 в 1991–1995 гг. и до 5,5 в 2015 г. [2].

Израильское исследование популяционной распространенности ВЗК, опубликованное в 2019 г., продемонстрировало значимый рост заболеваемости (в 6 и 8 раз для болезни Крона и язвенного колита соответственно), а также снижение возраста дебюта клинических проявлений. Данные исследования демонстрируют увеличение годовой распространенности язвенного колита с 16 до 128 случаев, а болезни Крона с 42 до 425 случаев на 100 тыс. населения, при этом средний возраст начала заболевания снизился с 15,0 ± 2,8 года в 2002–2008 гг. до 14,3 ± 3,1 в 2009–2016 (*p* < 0,0001) [3].

Тридцатилетнее продольное популяционное исследование с изучением динамики когорты пациентов с ВЗК в Корее за период с 1985 по 2015 г. также продемонстрировало рост заболеваемости за 3 последних десятилетия. Так, среднегодовая заболеваемость болезнью Крона и яз-

венным колитом на 100 тыс. населения увеличилась с 0,06 (95% доверительный интервал, ДИ, 0,05–0,07) и 0,29 (95% ДИ 0,27–0,31) соответственно в 1986–1990 гг. до 2,44 (95% ДИ 2,38–2,50) и 5,82 (95% ДИ 5,73–5,92) соответственно в 2011–2015 гг. Среднегодовое процентное изменение заболеваемости ВЗК составило 12,3% в 1986–1995 гг., 12,3% — в 1996–2005, 3,3% — в 2006–2015 [4].

В Российской Федерации нет обобщенных сведений о распространенности и уровне заболеваемости ВЗК, однако неуклонный рост числа госпитализаций по поводу язвенного колита и болезни Крона косвенно свидетельствует о росте показателей заболеваемости. Так, с 2011 по 2017 г. число госпитализированных пациентов с язвенным колитом выросло практически в 2 раза — с 10 326 до 19 656 случаев; практически неизменными оставались уровни госпитализаций по экстренным показаниям, а также уровень госпитальной летальности [5, 6].

По результатам многих отчетов, в последнее время заболеваемость ВЗК стабилизируется, но распространенность продолжает расти за счет дебюта патологии в молодом возрасте и снижения частоты смертности при увеличении общей продолжительности жизни населения [7–9].

Некоторыми исследователями предпринимаются попытки по прогнозированию скорости роста заболеваемости ВЗК на основании данных за предыдущие периоды. Так, например, исследователи из Португалии путем математического моделирования сформулировали прогноз роста заболеваемости на 4–6% в год [10], исследователи из Канады, где распространенность ВЗК одна из самых высоких в мире, применяя расчеты, установили уровень прогноза для своей страны на отметке 2,86% [11, 12].

Сроки диагностирования ВЗК

ВЗК может быть диагностировано в любом возрасте, однако наиболее часто дебютирует у молодых. Пациенты с болезнью Крона имеют более высокие риски преждевременной смерти по сравнению с общей популяцией, а когорта лиц с ВЗК в целом — более высокие риски развития рака толстой кишки [13–15].

С февраля 2017 г. Северо-Западный центр лечения ВЗК при ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России приступил к реализации проекта «Северо-Западный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника» (далее — Регистр) как части федерального регистра ВЗК [16]. В период с 01.02.2017 по 01.09.2019 в Регистр внесены, а затем проанализированы данные 1130 пациентов с установленными диагнозами язвенного колита или болезни Крона (рис. 1, 2), из них

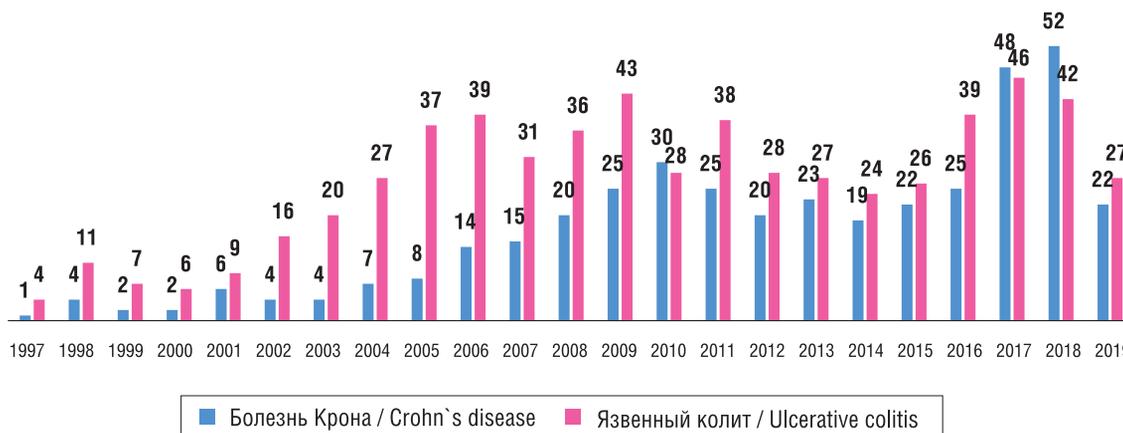


Рис. 1. Распределение числа пациентов по годам постановки первичного диагноза язвенного колита или болезни Крона

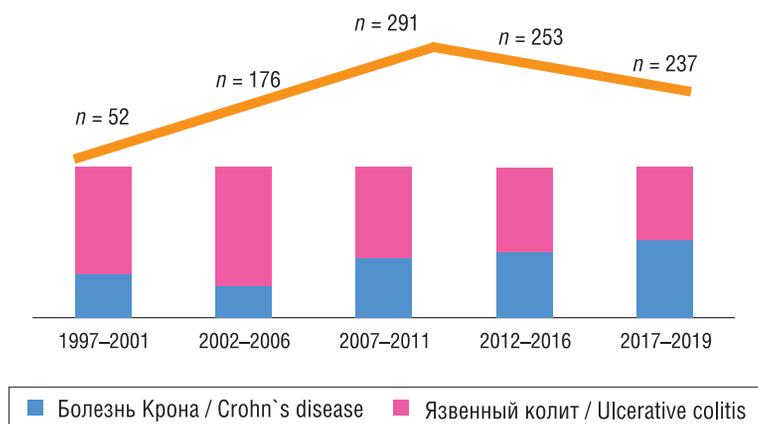


Рис. 2. Динамика частоты первичных диагнозов воспалительных заболеваний кишечника по 5-летним периодам с отражением долей язвенного колита или болезни Крона

58,7% больных с диагнозом язвенного колита и 41,3% с диагнозом болезни Крона, т.е. соотношение составляет 1,42. Возраст пациентов в Регистре для язвенного колита составил от 17 до 76 лет, для болезни Крона — от 16 до 74 лет. Анализ имеющихся в Регистре данных показывает, что дебют как язвенного колита, так и болезни Крона приходится на молодой возраст пациентов — от 19 до 38 лет [16].

По данным Регистра, у пациентов с язвенным колитом длительность симптомов до установления диагноза в 81,8% случаев была не более 4 лет, однако у 10,9% больных этот интервал составил 4–9 лет, у 3,6% — 9–13, у 1,9% — 13–18, а у еще 1,8% больных — более 20 лет. Среди пациентов с болезнью Крона длительность симптомов до установления диагноза была следующая: у 36,9% — 1–2 года, у 22,6% — 2–3, у 16,7% — 3–5, у 10,7% — 5–10, у 7% — 10–15, у 6% — более 15 лет.

Средняя продолжительность от появления симптомов до установления диагноза составляет на сегодняшний день 2,3 года (27,4 мес) для болезни Крона и 1,1 года (12,1 мес) для язвенного колита. При этом как при язвенном колите, так и при болезни Крона пик заболеваемости приходится на возраст 21–29 лет. У пациентов с болезнью Крона только в 36,9% случаев диагноз устанавливался в течение первого года (у пациентов с язвенным колитом — в 72% случаев), что, вероятно, связано либо с трудностями диагностики, либо с поздней обращаемостью [16, 17].

По литературным данным и результатам отчетов крупных центров, в целом в России средний срок постановки диагноза от момента появления первых симптомов заболевания составляет от 1 до 1,5 лет при язвенном колите и 2,5–3,5 года при болезни Крона. Поздняя диагностика приводит к увеличению числа тяжелых форм заболевания [16, 17].

При всех успехах диагностики ВЗК даже в специализированных центрах доля так называемого неклассифицированного колита (inflammatory bowel disease-unclassified, IBD-U) может составлять до 15–20% среди всей когорты первично обратившихся пациентов.

Анализ регистра в Скандинавии за 2002–2014 гг. (44 302 пациента) показал, что у 3% пациентов происходит смена диагноза язвенного колита на диагноз болезни Крона. В случае если на первичном приеме был поставлен диагноз «неклассифицированный колит», в дальнейшем в 67% случаев происходило уточнение диагноза на язвенный колит или болезнь Крона. В целом у 18% пациентов

с симптомами ВЗК происходит уточнение диагностического представления при динамическом наблюдении, дополняемом необходимым спектром инструментальных и лабораторных исследований. Медианное время смены диагноза, по результатам анализа, составило 3,8 года, что также подчеркивает длительный срок определения с диагностической гипотезой [18, 19].

В отчете популяционного исследования с Фарерских островов с одним из самых высоких уровней заболеваемости ВЗК (83/100 тыс. населения) за 54 года динамического наблюдения отмечено снижение медианы среднего срока диагностирования ВЗК до 2,5–4,5 лет, однако за период с 2009 по 2014 г. отражен статистически значимый рост доли пациентов с диагнозом неклассифицированного колита [20].

В нашем Регистре у всех 1130 пациентов диагноз верифицирован (язвенный колит или болезнь Крона), поскольку, по правилам Регистра, в него не вносятся данные пациентов без верифицированного диагноза.

Однако при ретроспективном анализе данных среди 1130 пациентов до момента внесения в Регистр у 9,5% в истории заболевания происходила смена диагноза с язвенного колита на болезнь Крона. Временные сроки изменения диагностического суждения составили от 1 до 7 лет, поводом для смены диагноза послужило появление новых данных, чаще эндоскопических или рентгенологических, либо появление осложнений, характерных для болезни Крона (свищей, стриктур).

Эволюция клинических проявлений ВЗК

В настоящее время отмечается патоморфоз течения ВЗК в сторону большей вариабельности симптоматики, несоответствия клинических симптомов с реальной тяжестью воспаления, роста доли пациентов с внекишечными проявлениями и резистентностью к препаратам индукционной и базисной терапии.

«Кишечный» фенотип ВЗК. Наиболее частые проявления ВЗК (как при язвенном колите, так и при болезни Крона) — это хроническая диарея, кровь в стуле, абдоминальная боль, снижение массы тела и лихорадка. Язвенный колит и болезнь Крона в соответствии с имеющимися на сегодняшний день классификациями можно разделить на группы в зависимости от локализации/протяженности воспалительного процесса в кишке, по степени активности и тяжести течения заболевания. Так, по данным Регистра, у пациентов с язвенным колитом преобладает левостороннее поражение (53%), на втором



Рис. 3. Распределение пациентов с язвенным колитом по локализации воспалительного процесса в кишке

месте по частоте выявления — распространенный колит (33%), на третьем месте — проктит (14%) (рис. 3).

По характеру течения заболевания легкое, среднетяжелое и тяжелое течение отмечалось у 43; 52 и у 5% больных соответственно. Число рецидивов язвенного колита за последние 12 мес у 87% пациентов наблюдаемой когорты ограничивалось диапазоном 0–1, т.е. текущей активностью на момент внесения в базу данных. У 6% больных отмечено повторное обострение в течение первого года наблюдения, у 7% — более 3 обострений за год, т.е. зафиксирована непрерывная активность заболевания. Преобладающая по частоте тяжесть обострений соответствовала легкой в 58% случаев, в 37 и 4% эпизоды обострения были средней тяжести и тяжелыми соответственно, у 1% ($n = 10$) была зафиксирована сверхтяжелая атака язвенного колита.

При болезни Крона возможно вовлечение в патологический процесс любого отдела желудочно-кишечного тракта, поэтому классификация уровня протяженности в обязательном порядке включает в себя заинтересованность тонкой (подвздошной) кишки, а в случае поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (желудок, пищевод и пр.) либо перианальной области это указывается дополнительно. У наблюдаемых пациентов с болезнью Крона, внесенных в Регистр, наиболее распространенной локализацией отмечен илеоколит (54,5% случаев), а колит (23,2%) и терминальный илеит (22,3%) выявлялись примерно с равной частотой (рис. 4).

Перианальное поражение у наблюдаемой когорты отмечено в 14,75% случаев. Среди пациентов с болезнью Крона на момент включения в Регистр 25% находились в ремиссии заболевания, 33,4% — с легкой активностью (индекс Беста 150–220 баллов), 34% — с умеренной активностью (индекс Беста 220–450 баллов), 7,65% — с выраженной активностью (индекс Беста более 450 баллов).

Кишечные осложнения среди пациентов с болезнью Крона отмечены у 41,5%. Структура их включала инфильтраты брюшной полости (16,6%), свищи (13,1%), абсцессы брюшной полости (4,9%), стриктуры кишки (50,8%).

Новое в описании пациента с ВЗК. В описании клинического фенотипа пациента с ВЗК интересным будет упомянуть такой параметр, как индекс массы тела (ИМТ), который является одним из критериев для медико-социальной экспертизы. По данным литературы, вопреки общепринятому мнению, около 15–40% пациентов с ВЗК имеют ожирение, а еще 20–40% — избыточный вес. Например, популяционное исследование 489 пациентов с ВЗК в Шотландии показало, что 18% пациентов страдали ожирением (по сравнению с 23% в общей популяции), а 38% пациентов имели избыточный вес; эта пропорция была сопоставима между пациентами с болезнью Крона



Рис. 4. Распределение пациентов с болезнью Крона по частоте выявления локализации поражения

(18% тучных) и язвенным колитом (17,5% тучных). Напротив, только 3% пациентов с болезнью Крона и 0,5% пациентов с язвенным колитом имели недостаточный вес (ИМТ < 18,5 кг/м²) [21].

Среди пациентов Регистра только у 21,2% ИМТ отмечен на уровне менее 18 кг/м². Основная масса пациентов имеет нормальные росто-весовые показатели: у 60,6% больных ИМТ составил 19–24,5 кг/м², в 18,2% случаев — более 24,5 кг/м². Таким образом, возникает несоответствие между степенью тяжести заболевания и показателями веса, которые могут быть неизменными и даже превышать норму, что в свою очередь может быть связано с особенностями терапии больных ВЗК, например приемом глюкокортикостероидов.

Внекишечные проявления ВЗК. ВЗК часто ассоциированы с наличием внекишечных проявлений, некоторые из которых значимо облегчаются либо предотвращаются путем лечения ВЗК, тогда как другие не зависят от основного воспалительного процесса, как, например, анкилозирующий спондилит, ирит, первичный склерозирующий холангит.

Среди иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, сопровождающих ВЗК, наиболее часто отмечают гангренозную пиодермию, узловатую эритему и периферический артрит [22]. У пациентов с ВЗК повышены риски развития псориаза, венозной тромбозной, рассеянного склероза и других заболеваний (рис. 5). Помимо иммуноопосредованных внекишечных проявлений у этой категории больных велика частота лекарственных-индуцированных патологических состояний, вызванных непосредственно терапией основного заболевания. Так, например, остеопороз более распространен у пациентов с ВЗК и повышает риск переломов на 40%, а глюкокортикостероиды, используемые в терапии ВЗК, увеличивают риски остеопороза еще больше [20].

В популяционном исследовании, использующем базу данных эпидемиологии ВЗК Университета Манитобы (University of Manitoba, Канада), сообщалось, что у 6,2%



Рис. 5. Распределение внекишечных проявлений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника по группам

пациентов с ВЗК было хотя бы одно внекишечное проявление и у 0,3% их было несколько [23].

Среди пациентов Регистра внекишечные проявления отмечались у 43,4% больных, при этом у 25% из них выявлено более чем одно внекишечное проявление. Наиболее частыми внекишечными проявлениями стали признаки вовлечения скелетно-мышечной системы: на первом месте — периферическая артропатия (73,6%), реже отмечались сакроилеит (8,8%), анкилозирующий спондилоартрит (8,8%), энтезиты (10,3%), ревматоидный артрит (1,5%), дактилит (1,5%). В целом суставные проявления, по результатам анализа нашего Регистра, отмечали 17,5% всех включенных пациентов (табл.).

Терапевтические стратегии и течение ВЗК

С целью оценки эффективности проводимой терапии, контроля и профилактики развития осложнений проводилось динамическое наблюдение за пациентами, внесенными в Регистр. Согласно данным Регистра, 78% пациентов с язвенным колитом и 60% пациентов с болезнью Крона получают терапию 5-аминосалицилатами (5-АСК) в различных формах и дозировках. Обращает внимание, что монотерапия препаратами 5-АСК прово-

дится у 53% пациентов с язвенным колитом в сравнении с 24% при болезни Крона.

Генно-инженерные биологические препараты на сегодняшний день получают 9,2% больных. Наиболее часто используемый препарат — инфликсимаб (48% всех назначений), адалимумаб получают 26% пациентов, примерно в равных процентных частях (8–8,6%) занимают назначения тофацитиниба, устекинумаба, цертолизумаба. Всем пациентам (100%) препараты генно-инженерной биологической терапии, как правило, были назначены после нескольких курсов терапии глюкокортикостероидами, которые не привели к желаемому ответу на лечение.

По данным нашего Регистра, частота развития стероидрезистентности достигает 9,2% случаев, а стероидзависимости — до 18%. На момент среза данных в сентябре 2019 г. частота приема иммуномодуляторов составляла 34% для всех наблюдаемых лиц с ВЗК, вероятно, оказывая влияние на частоту неудач терапии глюкокортикостероидами в сторону уменьшения.

Динамика потребности пациентов с ВЗК в госпитализации, хирургическом лечении. В целом, по результатам исследований последних лет, около 25% пациентов с язвенным колитом нуждаются в экстренной или неотлож-

Таблица. Характеристика внекишечных проявлений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, включенных в Регистр

Группы внекишечных проявлений / Детализация проявлений	Частота среди внекишечных проявлений, %	Частота в когорте ВЗК, %
Скелетно-мышечная система	54,8	23,8
Сакроилеит	8,8	2,1
Анкилозирующий спондилоартрит	8,8	2,1
Ревматоидный артрит	1,5	0,4
Энтезит	10,3	2,5
Дактилит	1,5	0,4
Периферическая артропатия	73,6	17,5
Поражения кожи	8,9	3,9
Псориаз	14,3	0,6
Язвенный стоматит	28,6	1,1
Узловая эритема	14,3	0,56
Гангренозная пиодермия	7,2	0,3
Атопический дерматит	14,4	0,6
Витилиго	21,2	0,83
Вовлечение органов желудочно-кишечного тракта	11,3	4,9
Первичный склерозирующий холангит	14,2	0,7
Холелитиаз	35,7	1,74
Аутоиммунный гепатит	42,8	2,1
Первичный билиарный холангит	7,3	0,4
Поражения глаз	3,2	1,4
Увеит	25	0,35
Конъюнктивит	25	0,35
Иридоциклит	50	0,71
Вовлечение системы крови	21,8	9,5
Железодефицитная анемия	44,4	4,2
Анемия хронического заболевания	33,3	3,2
Железодефицитная анемия + анемия хронического заболевания	22,3	2,1

Примечание. ВЗК — воспалительные заболевания кишечника.

ной помощи в течение всего срока своего заболевания. За пятилетний срок наблюдения в исследовании Eri-IBD отмечено, что 6% больным была выполнена колэктомия, а частота госпитализаций составила 23% [24, 25].

В последнее время существует концепция комплексной или глубокой ремиссии, основанная на сочетании клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии, что коррелирует с лучшими отдаленными результатами, улучшенным качеством жизни и меньшим количеством хирургических операций [6, 25].

Тем не менее, несмотря на достижения в области медикаментозной терапии, хирургические вмешательства все еще требуются в какой-то момент заболевания 30–40% пациентов с болезнью Крона и 20–30% с язвенным колитом. У пациентов с болезнью Крона риск хирургического вмешательства ассоциирован со стенозирующим фенотипом, перианальной болезнью, курением, более молодым возрастом дебюта и задержкой биологической терапии [26]. Оперативное лечение при болезни Крона необходимо, когда медикаментозная терапия не позволяет достичь симптоматического контроля. Для пациентов с язвенным колитом хирургическое вмешательство является излечивающим и показано при неэффективности медикаментозного лечения, острых осложнениях, включая молниеносный колит, перфорацию, кровотечения и токсический мегаколон, а также при развитии дисплазии или злокачественных новообразованиях [26].

Безусловно, показатели смертности снизились значительно, если анализировать доступные во временном интервале отчеты. Так, в начале XX века смертность при язвенном колите достигала 75% в первый год от начала заболевания со снижением до 17–20% к третьему и последующим годам наблюдения пациента [27].

С момента начала применения глюкокортикостероидов, хирургической и иммуносупрессивной терапии, появления современных схем терапии, включая генно-инженерную биологическую, смертность при язвенном колите снизилась до уровня менее 1%, но до настоящего времени остается высокой частота потребности в колэктомии (до 15–30%, по результатам различных исследований) [24, 27–29].

Среди пациентов нашего Регистра 69,3% человек на протяжении заболевания нуждались в одной или более госпитализациях, связанных с ВЗК, а 15,8% пациентам выполнялось хирургическое вмешательство по поводу заболевания.

Структура оперативных вмешательств, выполненных пациентам из нашего Регистра в течение их заболевания, представлена на рис. 6.

По данным крупного анализа последних лет С. Rungoe и соавт. [30], 5-летняя кумулятивная вероятность первой крупной операции снизилась с 44,7% в когорте пациентов с болезнью Крона 1979–1986 гг. до 19,6% в когорте 2003–2011 ($p < 0,001$) и с 11,7% в когорте пациентов с язвенным колитом 1979–1986 гг. до 7,5% в когорте 2003–2011 ($p < 0,001$). При этом в когорте 2003–2011 гг. по сравнению с более ранним периодом наблюдалось значительное увеличение использования тиапринов и блокаторов фактора некроза опухоли альфа [30]. В других исследованиях было показано, что применение генно-инженерных биологических препаратов позволило добиться относительного снижения частоты хирургических операций, в то время как частота неотложных операций как для болезни Крона, так и для язвенного колита остается неизменной [26, 31].

Группа европейских исследователей, проводивших популяционный когортный анализ (Eri-IBD) в отчете,



Рис. 6. Характер выполненных оперативных вмешательств пациентам Регистра на протяжении анамнеза заболевания

опубликованном в 2019 г., представила данные о естественном течении язвенного колита у 717 пациентов за 5 лет наблюдения. Интерес вызывают сведения о том, что у 21% пациентов с диагностированным левосторонним язвенным колитом произошла прогрессия в тотальный колит. Исследователями также отмечено, что в целом терапия иммуномодуляторами больных с язвенным колитом снижает риски госпитализации (отношение шансов, ОШ, 0,5; 95% ДИ 0,3–0,8). Но более агрессивная терапия с ранним и более частым назначением иммуносупрессивной и биологической терапии по сравнению с когортами предыдущих двух десятилетий при анализе результатов не уменьшала частоту колэктомии [24].

Фармакотерапия при ВЗК и риск онкопатологии. В последние годы активно обсуждается вопрос о риске онкологических заболеваний при применении различных лекарственных препаратов по поводу ВЗК. По данным литературы, у пациентов с ВЗК выше риски не только колоректального рака, основным predisposing фактором развития которого является хроническое воспаление, но и внекишечных новообразований. Наиболее частые формы рака, ассоциированные с воспалительным процессом, — это колоректальная аденокарцинома (риск выше в 5,7 раз: ОШ 5,7; 95% ДИ 4,6–7,0), аденокарцинома тонкой кишки (риск выше в 27 раз: ОШ 27,1; 95% ДИ 14,9–49,2), кишечная лимфома (риск выше в 17,5 раз: ОШ 17,51; 95% ДИ 6,43–38,11) и холангиокарцинома (при язвенном колите риск выше в 916,6 раз: ОШ 916,6; 95% ДИ 297,88–2140,99) [32–35].

Риск и патогенез рака, связанного с воспалением, был в основном описан при колоректальной аденокарциноме, ассоциированной с язвенным колитом. Было показано, что при язвенном колите риск колоректального рака составляет 2% через 10 лет, 8% через 20 лет и 18% после 30 лет заболевания [34].

В 2019 г. опубликованы результаты довольно масштабного проспективного исследования, включившего анализ 403 случаев заболевания раком, возникшего у пациентов с ВЗК. Лидирующую позицию среди локализаций рака занимает пищеварительная система (32%), далее по убыванию — кожа (14,9%), мочевыводящие пути (9,7%), легкие (6,9%), лимфома (2,7% — только при болезни

Крона), другие локализации (33,8%). Авторами выявлено, что при болезни Крона пенетрирующая форма являлась независимым фактором риска любого рака (ОШ 2,33; 95% ДИ 1,33–4,11), в том числе внекишечного рака (ОШ 2,95; 95% ДИ 1,62–5,43). А при язвенном колите факторами риска внекишечного и колоректального рака являлись операции на органах брюшной полости (ОШ 4,63 и 3,34; 95% ДИ 2,62–8,42 и 1,88–5,92 соответственно) и большая протяженность колита (ОШ 1,73 и 1,99; 95% ДИ 1,10–2,75 и 1,16–3,47 соответственно) [36].

Медикаментозная терапия, снижающая воспаление в слизистой оболочке кишечника, представляет собой основу лечения ВЗК, и может рассматриваться как в качестве мероприятия по канцеропревенции. Однако имеются многочисленные данные о том, что иммуносупрессивная терапия, часто длительная, может способствовать канцерогенезу как в органах желудочно-кишечного тракта, так и вне их (лимфомы, острый миелолейкоз, миелодиспластические синдромы, рак кожи, рак мочевыводящих путей).

Так, тиопурины и метотрексат могут способствовать развитию рака с помощью различных механизмов, включая прямое изменение ДНК, активацию онкогенов, снижение физиологического иммунологического надзора за злокачественными клетками и нарушение иммунного контроля над онкогенными вирусами [37].

Несколько популяционных метаанализов продемонстрировали, что использование тиопуринов при ВЗК связано с общим относительным риском развития колоректального рака в 1,3–1,7 раза, при этом риск может снижаться после отмены указанных препаратов [38, 39]. Было показано, что терапия ингибиторами фактора некроза опухоли альфа не связана с общим избыточным риском развития рака, но данные на сегодняшний день ограничены [40, 41].

Заключение

С усовершенствованием методов диагностики воспалительных заболеваний кишечника наметилась тенденция к снижению сроков диагностирования как язвенного колита, так и болезни Крона. Выявление факторов, ассоциированных с развитием колоректального и внекишечного рака, дало возможность управления рисками. Разработка четких алгоритмов и дифференцированного подхода к лечению, внедрение в клиническую практику препаратов генно-инженерной биологической терапии привело к существенному снижению частоты осложнений, госпитализаций, хирургических вмешательств и смертности. Однако на современном этапе воспалительные заболевания кишечника отличаются вариабельностью клинических проявлений, часто несоответствием клинических симптомов с реальной тяжестью воспаления, ростом доли пациентов с различными внекишечными проявлениями, недостаточной эффективностью и резистентностью к препаратам базисной терапии.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Каждый член авторского коллектива внес равнозначный существенный вклад в поисково-аналитическую работу и написание статьи, прочел и одобрил направление рукописи на публикацию, разделил ответственность за изложенные данные с коллективом авторов.

ЛИТЕРАТУРА

- 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. *Lancet*. 2018;390(10114):2769–2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
- Bernstein CN. Review article: changes in the epidemiology of inflammatory bowel disease-clues for aetiology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(10):911–919. doi: 10.1111/apt.14338.
- Ghersin I, Khteeb N, Katz LH, et al. Trends in the epidemiology of inflammatory bowel disease among Jewish Israeli adolescents: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(5):556–563. doi: 10.1111/apt.15160.
- Park SH, Kim YJ, Rhee KH, et al. A 30-year trend analysis in the epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district of Seoul, Korea in 1986–2015. *J Crohns Colitis*. 2019;13(11):1410–1417. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz081.
- Веселов А.В. Анализ данных медицинской статистики по вопросам оказания колопроктологической помощи населению города Москвы // *Клинический опыт Двадцатки*. — 2014. — №4. — С. 26–29. [Veselov AV. Analiz dannykh meditsinskoi statistiki po voprosam okazaniia koloproktologicheskoi pomoshchi naseleniiu goroda Moskvy. *Klinicheskii opyt Dvadsatki*. 2014;(4):26–29. (In Russ).]
- Биннатли Ш.А., Алешин Д.В., Куликов А.Э., и др. Качество жизни пациентов, оперированных по поводу язвенного колита (обзор литературы) // *Колопроктология*. — 2019. — Т.18. — №1. — С. 89–100. [Binnatli ShA, Aleshin DV, Kulikov AE, et al. Quality life of patients operated for ulcerative colitis. *Koloproktologiya*. 2019;18(1):89–100. (In Russ).]
- Windsor JW, Kaplan GG. Evolving epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(8):40–46. doi: 10.1007/s11894-019-0705-6.
- Веселов А.В., Кашников В.Н., Запольский А.Г. Состояние оказания колопроктологической помощи населению г. Москвы // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. — 2014. — №4. — С. 29–33. [Veselov AV, Kashnikov VN, Zapolskii AG. State of coloproctological care provision to the population of the city of Moscow. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2014;(4):29–33. (In Russ).]
- Шельгин Ю.А., А.В. Веселов, Сербина А.А. Основные направления организации специализированной колопроктологической помощи // *Колопроктология*. — 2017. — №1. — С. 76–81. [Shelygin YuA, Veselov AV, Serbina AA. Main directions of organization of a specialized coloproctological medical care. *Koloproktologiya*. 2017;(1):76–81. (In Russ).]
- Macdonald G. Harrison's internal medicine, 17th edition. *Int Med J*. 2008;38:932–932. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01837.
- Coward S, Clement F, Benchimol EI, et al. Past and future burden of inflammatory bowel diseases based on modeling of population-based data. *Gastroenterol*. 2019;156(5):1345–1353.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.002.
- Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, et al. The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: a scientific report from the Canadian gastro-intestinal epidemiology consortium to Crohn's and colitis Canada. *J Canad Assoc Gastroenterol*. 2019;2(1):1–5. doi: 10.1093/jcag/gwy052.
- Bernstein CN, Nugent Z, Targownik LE, et al. Predictors and risks for death in a population-based study of persons with

- IBD in Manitoba. *Gut*. 2015;64(9):1403–1411. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307983.
14. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflam Bowel Dis*. 2013;19(4):789–799. doi: 10.1097/MIB.0b013e31828029c0.
 15. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита // *Колопроктология*. — 2017. — №1. — С. 6–30. [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, et al. Clinical guide of russian association of gastroenterology and russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologiya*. 2017;(1):6–30. (In Russ).]
 16. 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. — С. 56–59. [Bakulin IG, Zhigalova TN, Latariya EL, et al. Experience of introduction of the Federal Registry of patients with inflammatory bowel diseases in Saint Petersburg. *Farmateka*. 2017;(55):56–59. (In Russ).]
 17. Осипенко М.Ф., Валуицких Е.Ю., Светлова И.О., и др. Регистр воспалительных заболеваний кишечника в г. Новосибирске: итоги-2016 // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2017. — Т.37. — №1. — С. 61–67. [Osipenko MF, Valuiskikh EYu, Svetlova IO, et al. Register of inflammatory bowel diseases in Novosibirsk-2016. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2017;37(1):61–67. (In Russ).]
 18. Everhov AH, Sachs MC, Malmborg P. Changes in inflammatory bowel disease subtype during follow-up and over time in 44,302 patients. *Scand J Gastr*. 2019;54(1):55–63. doi: 10.1080/00365521.2018.1564361.
 19. Li X, Sundquist J, Hemminki K, et al. Risk of inflammatory bowel disease in first- and second-generation immigrants in Sweden: a nationwide follow-up study. *Inflam Bowel Dis*. 2011;17(8):1784–1791. doi: 10.1002/ibd.21535.
 20. Bernstein CN, Benchimol EI, Bitton A, et al. The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: extra-intestinal diseases in IBD. *J Canad Ass Gastr*. 2019;2(1):73–80. doi: 10.1093/jcag/gwy053.
 21. Steed H, Walsh S, Reynolds N. A brief report of the epidemiology of obesity in the inflammatory bowel disease population of Tayside, Scotland. *Obesity Facts*. 2009;2(6):370–372. doi: 10.1159/000262276.
 22. Кашников В.Н., Михайлова Т.Л., Головенко О.В., и др. Тяжелая генерализованная форма гангренозной пиодермии у больной язвенным колитом (клиническое наблюдение) // *Колопроктология*. — 2011. — №1. — С. 37–40. [Kashnikov VN, Mikhailova TL, Golovenko OV, et al. Tiazhelaia generalizovannaiia forma gangrenoznoi piodermii u bol'noi iazvennym kolitom (klinicheskoe nabludenie). *Koloproktologiya*. 2011;(1):37–40. (In Russ).]
 23. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastr*. 2001;96(4):1116–1122. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x.
 24. 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 Crohn Colitis*. 2019;13(2):198–208. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy154.
 25. Кашников В.Н. *Хирургическая стратегия лечения больных язвенным колитом*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2017. — 37 с. [Kashnikov VN. *Khirurgicheskaiia strategiiia lecheniia bol'nykh iazvennym kolitom*. [dissertation abstract] Moscow; 2017. 37 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/record/01008710266>. Ссылка активна на 14.11.2019.
 26. Candido FD, Fiorino G, Spadaccini M, et al. Are surgical rates decreasing in the biological era in IBD? *Curr Drug Targets*. 2019;20(13):1356–1362. doi: 10.2174/1389450120666190426165325.
 27. Viscido A, Papi C, Latella G, et al. Has infliximab influenced the course and prognosis of acute severe ulcerative colitis? *Biologics*. 2019;13:23–31. doi: 10.2147/BTT.S179006.
 28. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastr Hepatol*. 2007;5(1):103–110. doi: 10.1016/j.cgh.2006.09.033.
 29. Tripathi K, Feuerstein JD. New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance. *Drugs Context*. 2019;8:212572. doi: 10.7573/dic.212572.
 30. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979–2011. *Gut*. 2014;63(10):1607–1616. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305607.
 31. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О., и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2018 — Т.28. — №3. — С. 54–62. [Khalif IL, Shapina MV, Golovenko AO, et al. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based one-stage observational study). *Russian Journal Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):54–62. (In Russ).]
 32. Manninen P, Karvonen AL, Laukkarinen J, et al. Colorectal cancer and cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Scand J Gastr*. 2015;50(4):423–428. doi: 10.3109/00365521.2014.946085.
 33. Sokol H, Beaugerie L, Maynadié M, et al. Excess primary intestinal lymphoproliferative disorders in patients with inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Disease*. 2012;18(11):2063–2071. doi: 10.1002/ibd.22889.
 34. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526–535. doi: 10.1136/gut.48.4.526.
 35. Jess T, Gamborg M, Matzen P, et al. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastr*. 2005;100(12):2724–2729. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00287.x.
 36. Biancone L, Armuzzi A, Scribano ML, et al. Cancer risk in inflammatory bowel disease: a 6-year prospective multicenter nested case-control IG-IBD study. *Inflam Bowel Dis*. 2019;26(3):450–459. doi: 10.1093/ibd/izz155.
 37. Axelrad JE, Lichtiger S, Yajnik V. Inflammatory bowel disease and cancer: the role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J Gastr*. 2016;22(20):4794–4801. doi: 10.3748/wjg.v22.i20.4794.
 38. Pasternak B, Svanström H, Schmiegelow K, et al. Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Epidemiol*. 2013;177(11):1296–1305. doi: 10.1093/aje/kws375.
 39. Beaugerie L, Carrat F, Colombel JF, et al. Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut*. 2014;63(9):1416–1423. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305763.
 40. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, et al. Association between tumor necrosis factor- α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *J Am Med Assoc*. 2014;311(23):2406–2413. doi: 10.1001/jama.2014.5613.
 41. Axelrad J, Bernheim O, Colombel JF, et al. Risk of new or recurrent cancer in patients with inflammatory bowel disease and previous cancer exposed to immunosuppressive and anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):58–64. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.037.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Скалинская Мария Игоревна, к.м.н., доцент [*Maria I. Skalinskaya*, Associate Professor];

адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41 [address: 41 Kirochnaya street, 191015, Saint-Petersburg, Russia];

e-mail: mskalinskaya@yahoo.com, SPIN-код: 2596-5555, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0769-8176>

Маев Игорь Вениаминович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Igor V. Maev*, MD, PhD, Professor];

e-mail: igormaeв@rambler.ru, SPIN-код: 1994-0933, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Шельгин Юрий Анатольевич, д.м.н., профессор, академик РАН [*Yurii A. Shelygin*, MD, PhD, Professor];

e-mail: info@gnck.ru, SPIN-код: 7989-8228, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

Веселов Алексей Викторович, к.м.н. [*Alexey V. Veselov*, MD, PhD]; e-mail: info@gnck.ru, SPIN-код: 9333-8673,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2533-8118>

Сказываева Екатерина Васильевна, к.м.н., доцент [*Ekaterina V. Skazyvaeva*, MD, PhD]; e-mail: skazyvaeva@yandex.ru,

SPIN-код: 5882-1152, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8563-6870>

Расмагина Ирина Алексеевна [*Irina A. Rasmagina*]; e-mail: lamasonelove@gmail.com, SPIN-код: 6634-0342,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3525-3289>

Комарова Диана Андреевна [*Diana A. Komarova*]; e-mail: ksenija.comarova@mail.ru, SPIN-код: 3599-4519,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8834-0912>

Бакулин Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор [*Igor G. Bakulin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: igbakulin@yandex.ru,

SPIN-код: 5283-2032, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>