

СИСТЕМНЫЙ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ КРОНА И ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

^{1,2,3}Косарева П. В., ¹Хлынова О. В., ¹Фадеев Д. С.,
^{1,2}Сивакова Л. В. ORCID ID 0000-0002-1248-7157,
⁴Исхакова Д. Г., ¹Самоделькин Е. И.

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Российская Федерация, e-mail: sivakova.lv@yandex.ru;

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Пермь, Российская Федерация;

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края «Детская клиническая больница имени Пичугина П. И., Пермь, Российская Федерация;

⁴ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 7 имени М. Н. Садыкова», Казань, Российская Федерация

Воспалительные заболевания кишечника включают язвенный колит, болезнь Крона и неклассифицированное воспалительное заболевание кишечника; во всем мире, как и в России, распространенность этих заболеваний продолжает расти. Патология имеет варибельную клинику, включая «внекишечные проявления», прогрессирующее хроническое течение, лечение требует применения дорогостоящей терапии. Клиника и лечение заболевания во многом определяются его патогенезом. У этих патологий имеется ряд общих патогенетических позиций, отражающих вклад воспалительного процесса (включая иммунное воспаление) как в патогенез, так и клинику заболеваний. Цель работы: представить клинико-патогенетическую характеристику воспалительных заболеваний кишечника, оценить вклад системного воспалительного ответа в патогенез и клиническую картину заболеваний. Материал и методы: клинические данные, результаты лабораторных и инструментальных исследований 35 пациентов, госпитализированных в Городскую клиническую больницу № 7 г. Казани. Результаты. Изменения показателей периферической крови и количественного и качественного состава белков сыворотки крови, а также в определенной степени - железодефицитные состояния в выборке отражали наличие воспалительного процесса, наличие иммунного компонента в воспалении подтверждалось высоким уровнем ЦИК и IgM. Проведенные исследования показывают, что у пациентов с ВЗК чрезвычайно высока встречаемость таких ВКП, как поражения печени (что объясняется сочетанным действием нескольких механизмов в патогенезе этих поражений – аутоиммунного, как связанного с активностью заболевания, так и существующего изолированно, и общетоксического, связанного с длительно протекающей воспалительной реакцией в организме) и патология опорно-двигательного аппарата - в форме поражения костей и суставов, патогенез которых может быть связан с распространением иммунного ответа из кишечника либо отражает независимый воспалительный процесс, который поддерживается основным заболеванием. Вывод: у наблюдаемых пациентов отчетливо прослеживается иммуновоспалительный механизм повреждения тканей, имеющий, как правило, системный характер и определяющий основные клинические и лабораторные проявления заболевания.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, патогенез, внекишечные проявления.

SYSTEMIC IMMUNOINFLAMMATORY RESPONSE IN THE PATHOGENESIS OF CROHN'S DISEASE AND ULCERATING COLITIS

^{1,2,3}Kosareva P. V., ¹Khlynova O. V., ¹Fadeev D. S.,
^{1,2}Sivakova L. V. ORCID ID 0000-0002-1248-7157,
⁴Iskhakova D. G., ¹Samodelkin E. I.

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner" Ministry of Health of Russia, Perm, Russian Federation, e-mail: sivakova.lv@yandex.ru;

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Perm State National Research University, Perm, Russian Federation;

³ State Budgetary Healthcare Institution of the Perm Region "Pichugin P. I. Children's Clinical Hospital, Perm, Russian Federation;

⁴ State Autonomous Healthcare Institution M. N. Sadykov City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russian Federation

Inflammatory bowel diseases (IBD) include ulcerative colitis, Crohn's disease, and unclassified inflammatory bowel disease (IBD); their prevalence continues to increase worldwide. These conditions have variable clinical presentations, including extraintestinal manifestations, a progressive chronic course, complications, and patient disability, requiring expensive therapy. The clinical presentation and treatment of the disease are largely determined by its pathogenesis. Despite significant differences between these conditions, there are a number of common pathogenetic principles reflecting the contribution of the inflammatory process, including immune inflammation, to both the pathogenesis and clinical presentation of the diseases. The aim of this study is to present the clinical and pathogenetic characteristics of IBD and to evaluate the contribution of the systemic inflammatory response to the pathogenesis and clinical presentation of the diseases. Material and Methods: Clinical data and laboratory and instrumental examination results from 35 patients hospitalized for examination and treatment at Kazan City Clinical Hospital No. 7. Results. Changes in peripheral blood parameters and the quantitative and qualitative composition of serum proteins, as well as, to a certain extent, iron deficiency states in the sample, reflected the presence of an inflammatory process. The presence of an immune component in the inflammation was confirmed by high levels of circulating immune complexes and IgM. Conducted studies show that patients with IBD have an extremely high incidence of such ICDs as liver damage (which is explained by the combined action of several mechanisms in the pathogenesis of these lesions - autoimmune, both associated with disease activity and existing in isolation, and general toxicity associated with a long-term inflammatory reaction in the body) and musculoskeletal pathology - bone and joint damage. Conclusions: In the observed patients an immune-inflammatory mechanism of tissue damage is clearly evident, which is usually systemic in nature and determines the main clinical and laboratory manifestations of the disease.

Keywords: inflammatory bowel disease, pathogenesis, extraintestinal manifestations.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) включают язвенный колит (ЯК), болезнь Крона (БК) и неуточненные ВЗК; во всем мире распространенность этих заболеваний объективно выросла за последние десятилетия [1-3]. Пик заболеваемости ВЗК приходится на третье десятилетие жизни [1; 3; 4], то есть заболевание чаще встречается у людей трудоспособного возраста. Кроме того, ВЗК имеют, как правило, прогрессирующее хроническое течение, могут сопровождаться осложнениями и инвалидизацией пациента, лечение требует применения дорогостоящей терапии [5-7].

Актуальной является проблема воспалительных заболеваний кишечника и в России – зачастую поздняя диагностика, преобладание тяжелых форм, отсутствие единой информационной базы пациентов означают необходимость более широкого проведения исследований этой группы заболеваний в различных регионах страны с целью объективизации клинической картины и распространенности воспалительных заболеваний кишечника [8].

Патогенез ВЗК, хотя и достаточно хорошо изученный, продолжает оставаться актуальной проблемой современной гастроэнтерологии – при этом имеют значение не только новые данные в области генетики заболеваний, но также и воздействие разнообразных средовых факторов, подтверждением чего является значительная региональная вариабельность эпидемиологических тенденций ВЗК [8]. Несмотря на хорошую изученность экзогенных этиологических факторов, механизмы их влияния на формирование ВЗК остаются до конца неясными [9; 10]. Прогресс в изучении генетических и иммунологических аспектов ВЗК способствует пониманию патогенеза этой группы заболеваний, но не отвечает на вопрос о том, почему у одних ВЗК возникает, а у других нет [8; 10].

Известно, что этиопатогенез ВЗК напрямую определяет особенности клиники у пациентов [11].

Согласно данным современных исследований, ЯК встречается у взрослых чаще, чем БК, в целом диагноз ВЗК встречается примерно с одинаковой частотой у мужчин и женщин, в некоторых исследованиях указывается на превалирование доли мужчин [12]. Достаточно большое количество пациентов с БК имеют осложненную картину заболевания, а также более частые резекции кишечника [12]. У пациентов с БК чаще в качестве основного метода лечения используются иммуномодуляторы и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), а у пациентов с ЯК – препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) [7].

Между этими двумя заболеваниями немало и общих черт, выражающихся в общности этиологических факторов, клинике основных проявлений заболевания, поражении различных отделов пищеварительного тракта и встречаемости внекишечных проявлений патологического процесса [13]. Кроме того, данные современных исследований указывают на то, что не только этиология, но и патогенез этих двух заболеваний имеет схожие черты - нарушение регуляции иммунного ответа; изменения функции генов; нарушение и дисбаланс кишечной микрофлоры; связь ВЗК с другими воспалительными заболеваниями; общим во многом является цитокиновый профиль этих двух заболеваний, что, вместе с другими схожими моментами патогенеза, определяет общность многих терапевтических подходов [14].

Цель исследования: представить клинико-патогенетическую характеристику воспалительных заболеваний кишечника (ЯК и БК) у пациентов гастроэнтерологического отделения ГАУЗ «ГКБ № 7 им. М. Н. Садыкова» г. Казани, оценить вклад системного воспалительного ответа при БК и ЯК в патогенез и клиническую картину заболеваний.

Методы и методы исследования

Объектом исследований являлись клиническо-anamnestические данные, результаты лабораторных и инструментальных тестов 35 больных в возрасте от 18 лет до 70 лет, госпитализированных для обследования и лечения в Государственное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 7» г. Казани: 19 мужчин и 16 женщин. Лечение и обследование пациентов проводилось в соответствии с нормативами [15; 16]. Представлены результаты обследования пациентов на момент поступления в клинику. Все пациенты на момент госпитализации имели диагноз «язвенный колит» или «болезнь Крона», который был установлен на основании клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования. Работа прошла экспертизу локального этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» МЗ РФ.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз «язвенный колит» или «болезнь Крона». Критерии невключения: беременность, период лактации, тяжелые сопутствующие заболевания острого или хронического характера, язвенный колит с тяжелой и сверхтяжелой атакой, наличие предшествующих или сопутствующих злокачественных новообразований (кроме тех, которые считаются вылеченными хирургическим путем, без признаков рецидива в течение 5 лет), синдром короткой кишки.

В процессе исследования было сформировано 2 группы больных, основанием для разделения всей изучаемой выборки на две группы послужила формулировка основного диагноза. Таким образом, I группу составили пациенты с диагнозом «болезнь Крона» (n=17); II группа была образована пациентами, у которых основным диагнозом являлся «язвенный колит» (n=18).

Для оценки существенности различий между распределением качественных признаков в изучаемых выборках применяли критерий хи-квадрат, Z-тест. Для оценки распределения выборки по возрасту использовали медиану и процентиля. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен при помощи программного пакета Biostat и приложения Microsoft® Excel полнофункционального офисного пакета Microsoft Office 2010.

Результаты исследования и их обсуждение

Все пациенты поступали в стационар в стадии обострения основного заболевания. Длительность заболевания к моменту проведения работы в изучаемой выборке выглядела следующим образом (рис. 1).

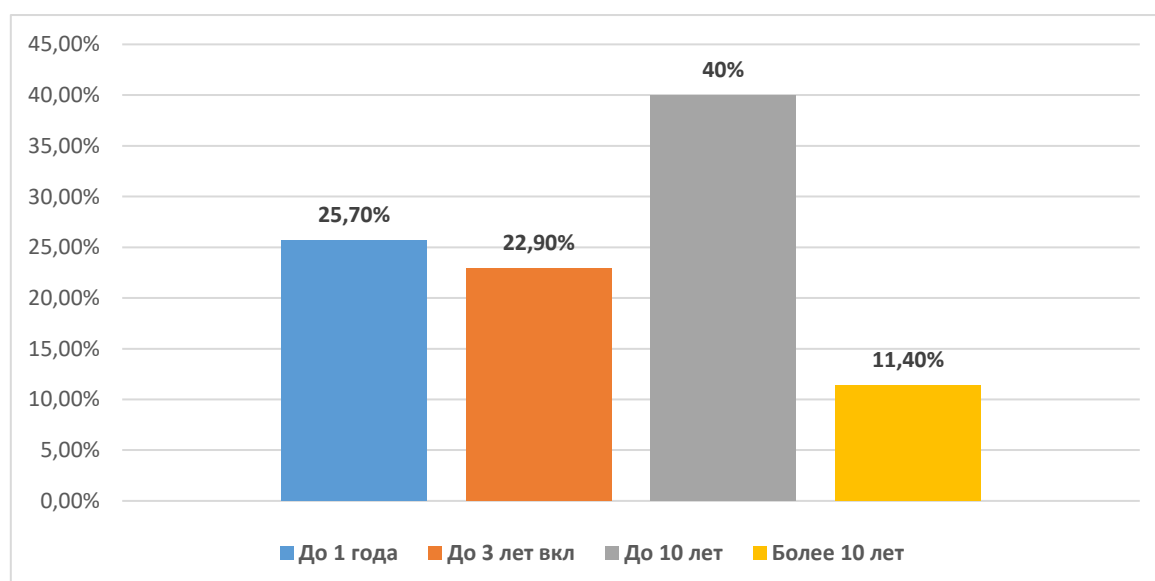


Рис. 1. Длительность заболевания ВЗК у наблюдаемых пациентов.

Примечание: составлено авторами по результатам исследований

У пациентов выборки отмечалась разная продолжительность заболевания к моменту наблюдения. Средняя продолжительность заболевания в выборке составила 4,6 года. При этом $SD=4.07$, $SEM=0.7$. Более точно описывает данные по выборке медиана, составившая 3 (25 процентиль=1, 75 процентиль=6), что говорит о преобладании в выборке пациентов с небольшим стажем заболевания.

Тем не менее у пациентов обеих групп достаточно часто регистрировались внекишечные проявления (ВКП) ВЗК (рис. 2).

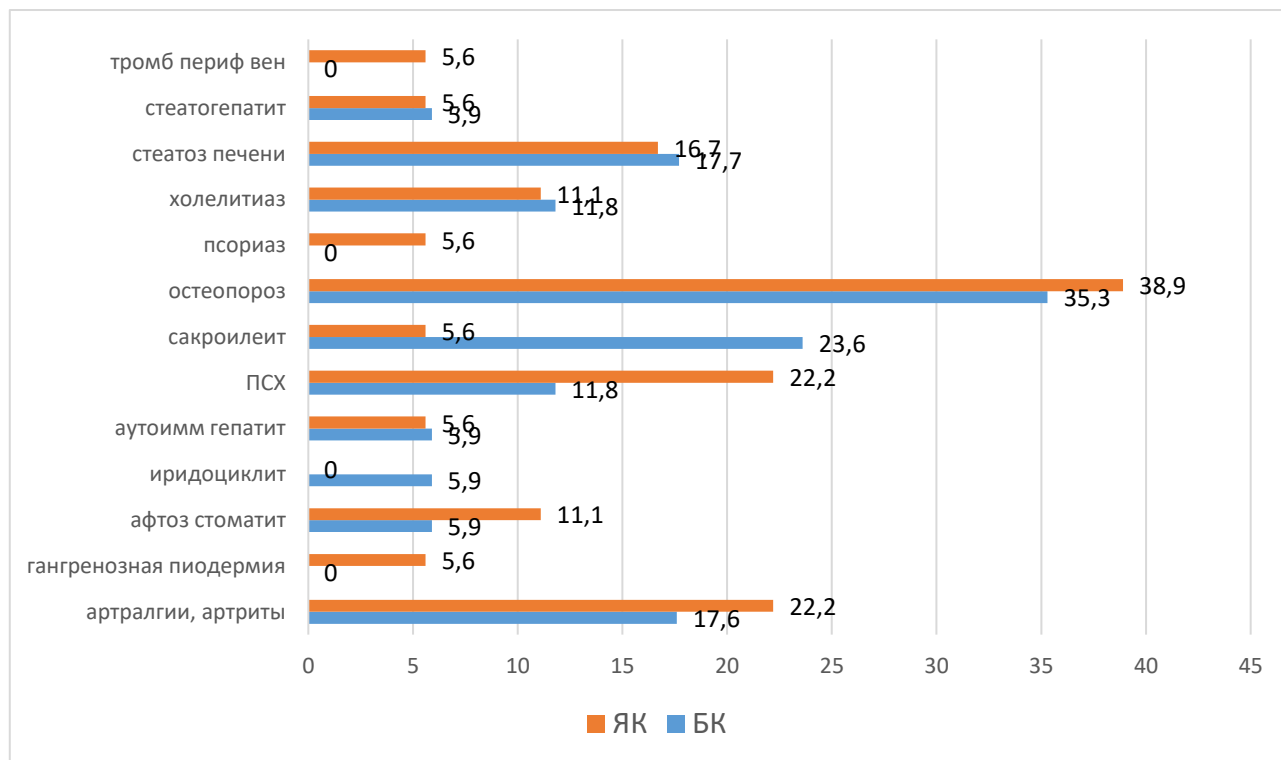


Рис. 2. Внекишечные проявления (ВКП) у наблюдаемых пациентов.

По оси абсцисс – частота встречаемости ВКП в выборках (в %).

Примечание: составлено авторами по результатам исследований

Из внекишечных клинических проявлений у пациентов выборки преобладали первичный остеопороз, артралгии, артриты, сакроилеит и первичный склерозирующий холангит (ПСХ).

Более чем у 50% пациентов с ВЗК (чаще у пациентов с БК) в разные периоды болезни отмечаются клинические манифестации, выходящие за пределы кишечной симптоматики, большинство из которых носят системный характер и оказывают влияние на качество жизни больного, течение болезни и прогноз [17]. Согласно С. R. Hedin, существует патогенетическая классификация внекишечных проявлений (ВКП) при ВЗК: 1-я группа подразумевает ВКП, патогенез которых может быть связан

с распространением/транслокацией иммунного ответа из кишечника, 2-я группа ВКП представляет собой независимый воспалительный процесс, который поддерживается ВЗК или имеет общие факторы генетической предрасположенности и окружающей среды [18]. Первый путь патогенеза ВКП осуществляется посредством антиген-специфичного иммунного ответа из кишечника в другие органы. Второй путь ВКП является независимым воспалительным процессом [17].

Согласно выделяемым категориям ВКП у пациентов, в настоящем исследовании из ВКП аутоиммунной природы, связанных с активностью заболевания, преобладали артриты и артралгии ($\chi^2=0.114$, $p=0.74$), с меньшей частотой встречались афтозный стоматит ($\chi^2=0.305$, $p=0.58$), гангренозная пиодермия (у пациентов с ЯК, $\chi^2=0.972$, $p=0.32$), иридоциклит (у пациентов с БК, χ^2 , $p=0.30$), аутоиммунный гепатит (редко, с одинаковой частотой - $\chi^2=0.016$, $p=0.89$), поражения кожи (рис. 2). Из аутоиммунных ВКП, не связанных с активностью заболевания, регистрировались: с наибольшей частотой – остеопороз (с одинаковой частотой - $\chi^2=0.048$, $p=0.83$) и ПСХ (с преобладающей частотой у пациентов с ЯК - $\chi^2=0.673$, $p=0.41$), сакроилеит (преимущественно у пациентов с БК - χ^2 , $p=0.13$), псориаз – в единичных случаях при ЯК (рис. 2). В группе ВКП, обусловленных длительным воспалением и метаболическими нарушениями, преобладали стеатоз печени (с одинаковой частотой - $\chi^2=0.006$, $p=0.94$) и стеатогепатит (с одинаковой частотой - $\chi^2=0.016$, $p=0.89$), холелитиаз (с одинаковой частотой - $\chi^2=0.004$, $p=0.95$); тромбоз периферических вен встретился в единичных случаях у пациентов с ЯК (рис. 2).

Из прочих заболеваний аутоиммунной природы у пациентов с БК аутоиммунный панкреатит зафиксирован у трех человек, с ЯК – у двух; патология щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит) – по одному пациенту в группе.

В группе ЯК у одного пациента в качестве сопутствующей патологии отмечалась мочекаменная болезнь, в группе БК – бронхиальная астма. Со стороны ЖКТ синдром избыточного бактериального роста выявлен в обеих группах (5,9% - в группе БК, 26,7% - в группе ЯК, $\chi^2=3.503$, $p=0.061$).

Из осложнений в изучаемой выборке (рис. 3) преобладали кишечные кровотечения, воспалительные и спаечные процессы (как исход хронического послеоперационного воспаления), с существенно меньшей частотой встречались кишечные кровотечения (как связанные с послеоперационным периодом, так и спонтанные), что не противоречит литературным данным [19].

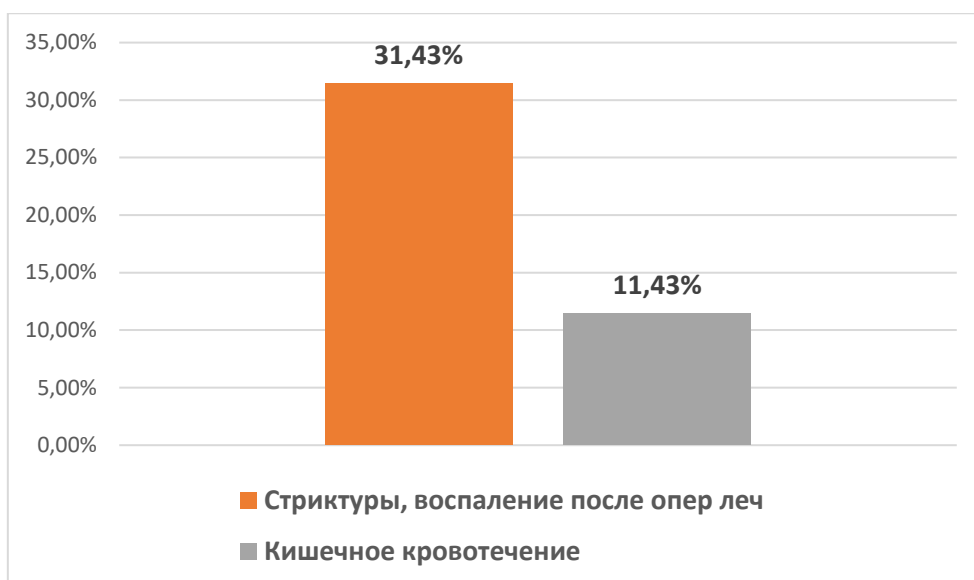


Рис. 3. Осложнения основного заболевания у наблюдаемых пациентов.

Примечание: составлено авторами по результатам исследований

Из анамнеза пациентов известно, что до поступления в стационар большинство пациентов обеих групп хорошо отвечали на традиционную терапию кишечными противовоспалительными препаратами и стероидами (рис. 4).

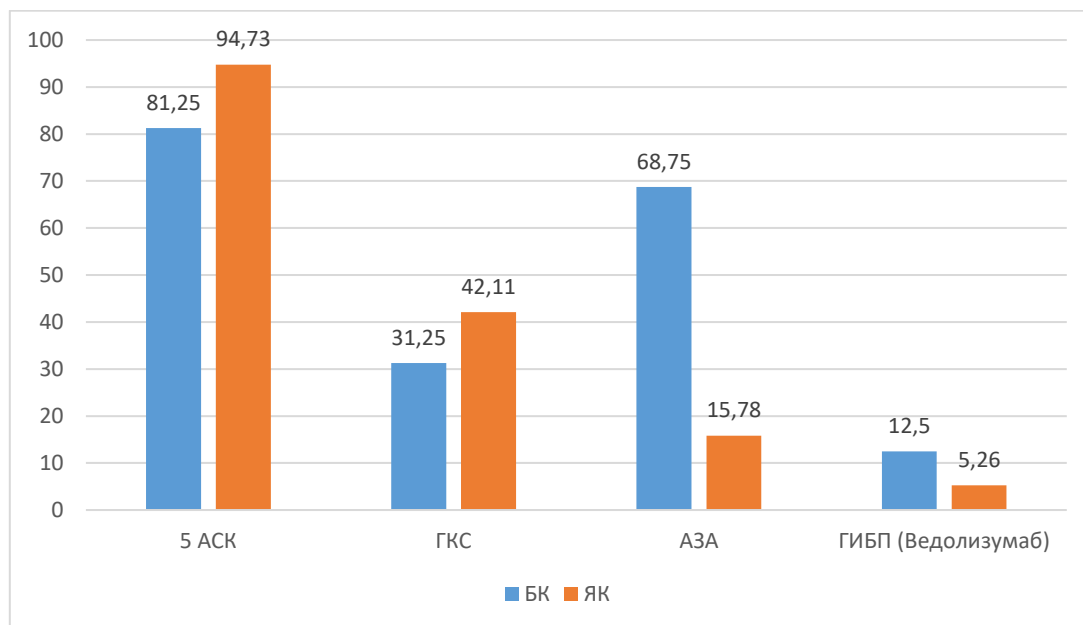


Рис. 4. Терапия, предшествующая поступлению в стационар (сведения из анамнеза пациентов). Использованные сокращения: 5 АСК – препараты 5-аминосалициловой кислоты, ГКС – глюкокортикостероиды, АЗА – азатиоприн, ГИБП - генно-инженерные биологические препараты. Примечание: составлено авторами по результатам исследований

Основными у наблюдаемых пациентов являлись жалобы на нарушения стула: учащенный стул до 3-5 раз в сутки выявлен у 12,5% больных с БК, 31,57% с - ЯК, до 8-10 раз

в сутки и чаще – у 6,25% пациентов с БК и у 26,31% - с ЯК, запоры отмечались у 5,26% пациентов с ЯК (рис. 5). Среди прочих жалоб преобладали жалобы на наличие крови в кале – 31,25% (БК) и 68,42% (ЯК), боли в животе – 50% и 47,36% соответственно, метеоризм – 31,25% и 36,84% соответственно; жалобы на периодические немотивированные подъемы температуры предъявляли 6,25% с БК и 21,05% - с ЯК (рис. 6).

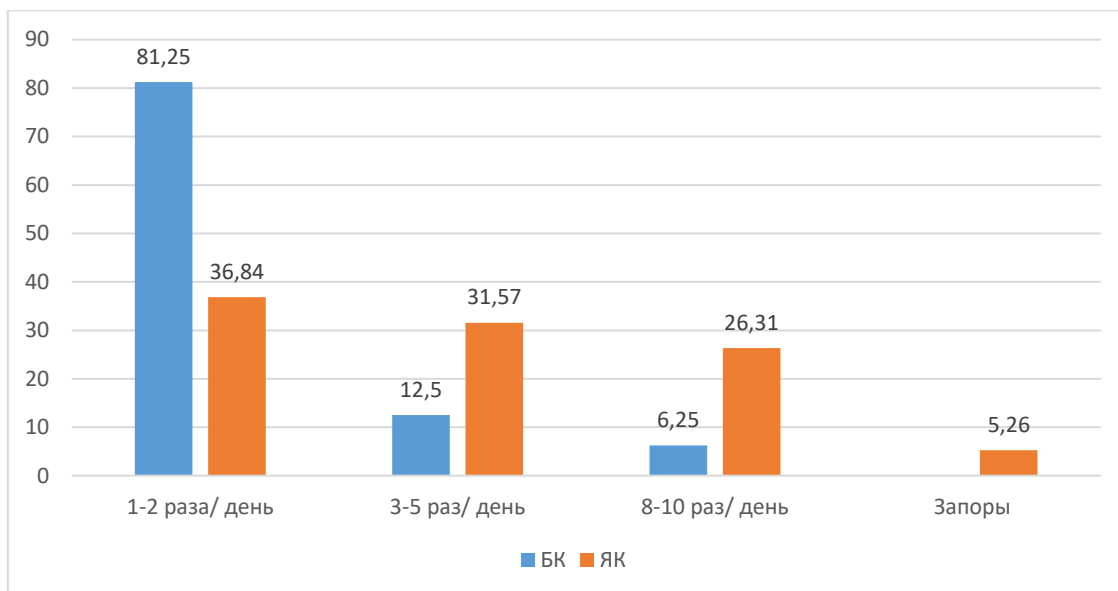


Рис. 5. Частота стула у наблюдаемых пациентов.

Примечание: составлено авторами по результатам исследований

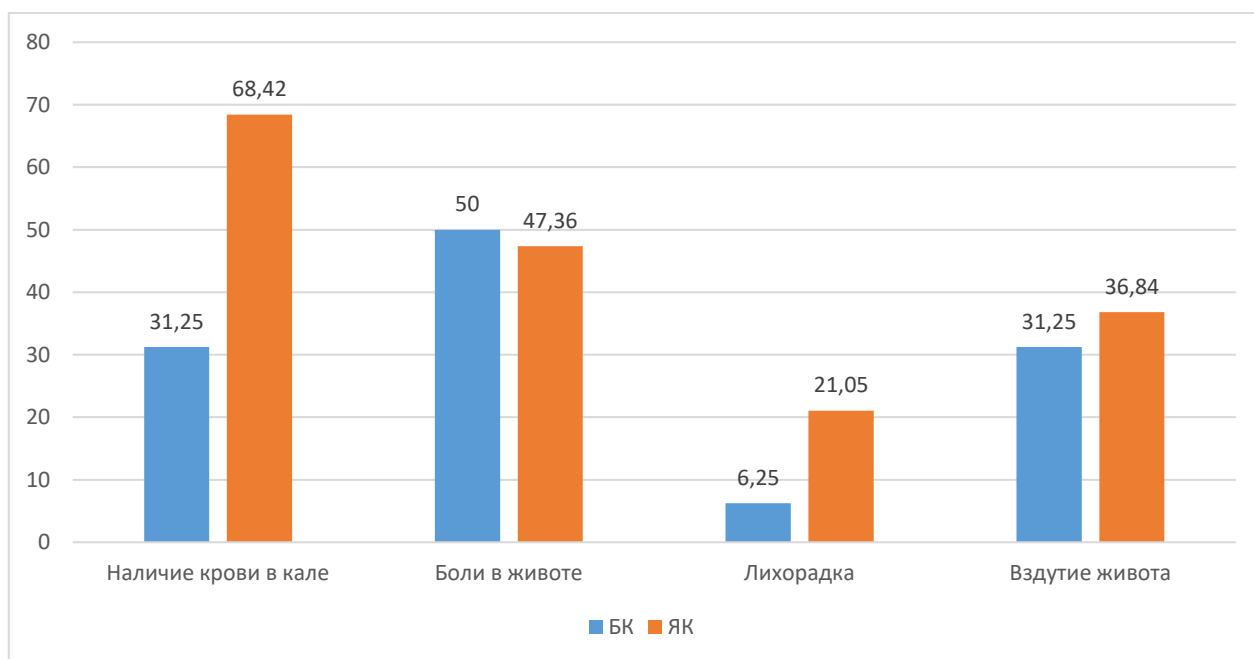


Рис. 6. Основные жалобы у наблюдаемых пациентов.

Примечание: составлено авторами по результатам исследований

Болезненность при пальпации живота отмечалась у 37,5% пациентов с БК и 47,37% пациентов с ЯК, преимущественно в правом и левом фланках и подвздошных областях. Также

у наблюдаемых пациентов варьировалась масса тела – избыток массы или ожирение (по ИМТ) диагностированы у 25% пациентов с БК и 21,05% пациентов с ЯК, недостаточность питания – у 12,5% с БК и 10,52% - с ЯК.

При проведении лабораторных исследований лейкоцитоз отмечался у 25% пациентов с БК и 31,58% - с ЯК, анемия – у 18,75% и 10,53% соответственно, тромбоцитоз – у 25% и 21,1% соответственно, выраженное увеличение СОЭ при поступлении в стационар – у 43,75% и 36,84% соответственно (рис. 7).

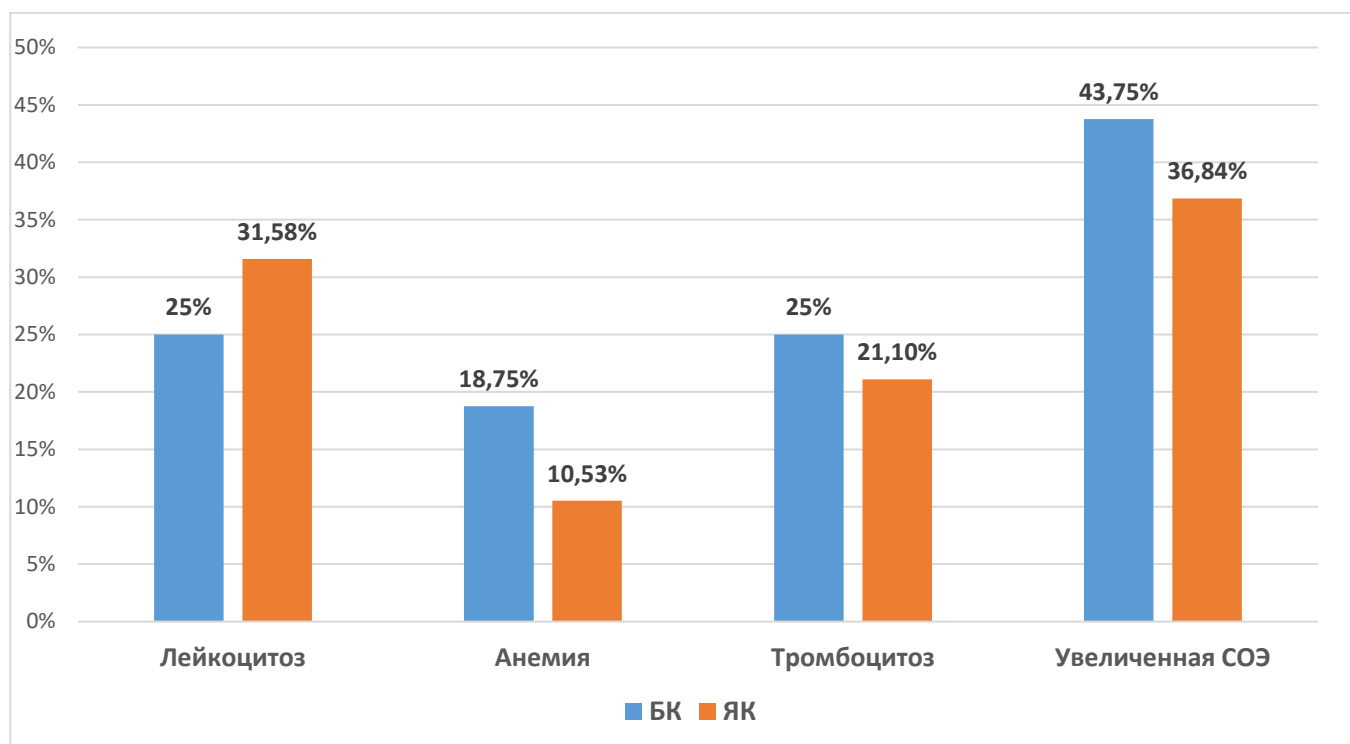


Рис. 7. Результаты общеклинического исследования крови у наблюдаемых пациентов по группам. Примечание: составлено авторами по результатам исследований

При сопоставлении отклонений в периферической крови пациентов двух групп при помощи Z-теста статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0.05$ по всем сравниваемым категориям) (рис. 7). В обеих группах результаты общеклинического анализа крови отражали наличие воспалительного процесса.

При проведении биохимического анализа крови отмечалось снижение содержание железа в сыворотке крови у ряда пациентов (менее 11 мкмоль/л у 5 пациентов): у пациентов с железодефицитной анемией, наличие которой у пациентов с ВЗК, с одной стороны, отражает повреждение слизистой оболочки кишки, сопровождающееся кровопотерями, с другой – является следствием хронического воспаления, поскольку при анемии хронических заболеваний организм сам выключает из метаболизма имеющееся железо и прекращает его получение из внешних источников для того, чтобы лишить микроорганизмы субстрата,

необходимого для их размножения и, следовательно, для прогрессирования инфекционно-воспалительного заболевания.

Гипопротеинемия выявлена у 8,57%, гипоальбуминемия - у 5,71% больных. СРП повышен у 42,86% пациентов. Диспротеинемия в выборке выражалась в снижении бета-1-глобулинов (37,15%) и альфа-2-глобулинов (25,71%), в меньшей степени - в снижении бета-2-глобулинов (14,28%). Гипопротеинемия и диспротеинемия у пациентов с ВЗК также являются критериями активности воспалительного процесса (Клинические рекомендации ID: 176).

Повышение уровня трансаминаз сыворотки: АЛАТ – у 11,42% (мужчины), повышение АСАТ – у 8,57% мужчин и 8,57% женщин; повышение прямого и общего билирубина – у 8,57% больных, щелочной фосфатазы – у 14,28%; ГГТП – 17,14% и альфа-амилазы – 14,28% (повышение уровня ГГТП, щелочной фосфатазы и а-амилазы выявлено у одних и тех же пациентов) отражает наличие внекишечных проявлений в выборке со стороны ЖКТ.

Анализ показателей азотистого обмена выявил повышение креатинина у 11,43%.

При выполнении гемостазиограммы снижение протромбинового индекса выявлено у 68,57% больных, повышение фибриногена (по Клаусу) – у 69,56% обследованных пациентов (параметр определяли только у 23 человек выборки). Снижение протромбинового индекса у пациентов с ВЗК может быть связано с нарушениями в системе свертывания крови на фоне хронического воспаления: хроническое воспаление и повышенная кровоточивость кишечной стенки в этой ситуации инициируют активацию системы свертывания, дестабилизируют систему фибринолиза и снижают активность естественных механизмов антикоагуляции [20]. Увеличение фибриногена сыворотки и тромбоцитоз (выявленный и у пациентов обследуемой выборки – рис. 7) являются специфическими признаками ВЗК [21].

Иммунологические исследования выявили повышение IgA у 7,69%, IgM у 23,07%, повышение IgG общего у 7,69% обследованных пациентов с ЯК, у обследованных пациентов с БК эти показатели находились в пределах нормальных величин. В 15,38% случаев у обследованных пациентов с ЯК и в 12,5% случаев у обследованных пациентов с БК выявлено повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (рис. 8).

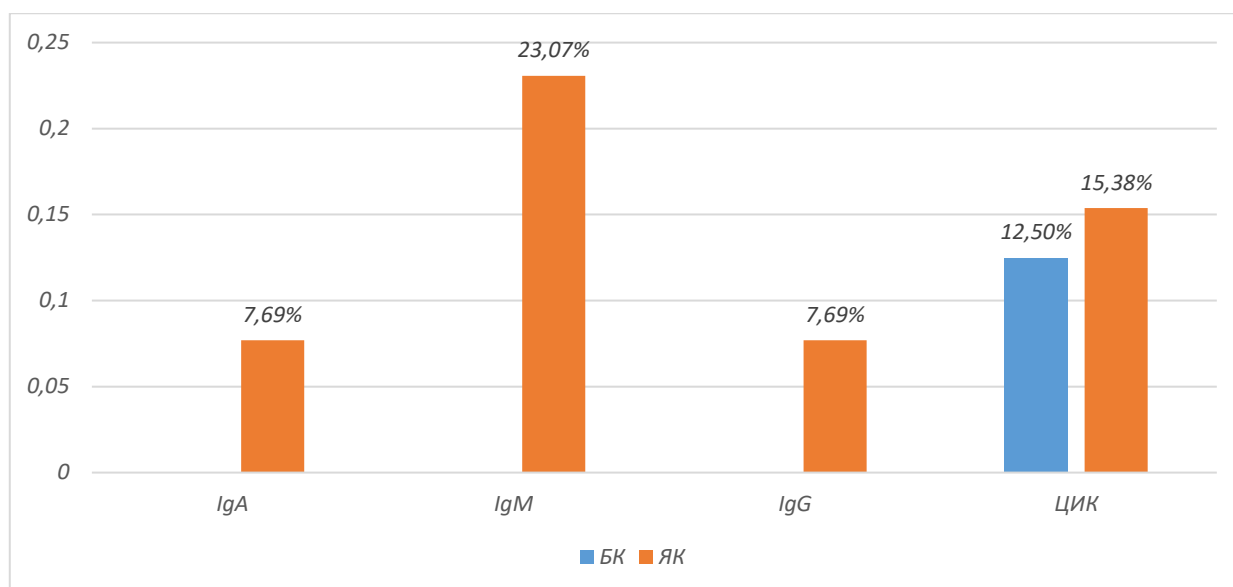


Рис. 8. Данные иммунологического обследования пациентов в выборках.

Примечание: составлено авторами по результатам исследований

Известно, что общей закономерностью реакции иммунной системы при обострении ВЗК могут являться дисбаланс субпопуляций лимфоцитов, дисиммуноглобулинемия, повышение уровня IgM, ЦИК [22].

Заключение

Таким образом, у пациентов с ВЗК (YK и BK) в плане преобладающей симптоматики отмечались нарушения стула (диарея, запоры), боли в животе, метеоризм и наличие крови в кале преимущественно у пациентов с YK. Изменения показателей периферической крови и количественного и качественного состава белков сыворотки крови, а также в определенной степени - железодефицитные состояния в выборке отражали наличие воспалительного процесса, наличие иммунного компонента в воспалении подтверждалось высоким уровнем ЦИК и IgM.

Среди внекишечных проявлений у пациентов выборки преобладали первичный остеопороз, артралгии, артриты, сакроилеит и первичный склерозирующий холангит. Известно, что патогенез ВКП со стороны печени при ВЗК многогранен и состоит, прежде всего, в наличии общих аутоиммунных реакций (при первичном склерозирующем холангите, холангите, связанном с IgG4, аутоиммунном гепатите), реакции печени на общий воспалительный процесс и его осложнения (при тромбозе воротной вены и гранулематозном гепатите), реакции органа на нарушение обмена веществ (при неалкогольной жировой болезни печени или желчнокаменной болезни) или на токсичность лекарственных препаратов, применяемых для лечения основного заболевания.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что изменения показателей периферической крови и количественного и качественного состава белков сыворотки крови отражали наличие воспалительного процесса, наличие иммунного компонента в воспалении подтверждалось высоким уровнем ЦИК и IgM. У пациентов с ВЗК чрезвычайно высока встречаемость таких ВКП, как поражения печени (что объясняется сочетанным действием нескольких механизмов в патогенезе этих поражений: аутоиммунного, как связанного с активностью заболевания, так и существующего изолированно, и общетоксического, связанного с длительно протекающей воспалительной реакцией в организме) и патология опорно-двигательного аппарата - в форме поражений костей и суставов, патогенез которых может быть связан с распространением иммунного ответа из кишечника либо отражает независимый воспалительный процесс, который поддерживается основным заболеванием.

В итоге у наблюдаемых пациентов как с ЯК, так и с БК отчетливо прослеживается иммуновоспалительный механизм повреждения тканей, имеющий, как правило, системный характер и определяющий основные клинические и лабораторные проявления заболевания.

Список литературы

1. Lewis J. D., Parlett L. E., Jonsson Funk M. L., Brensinger C., Pate V., Wu Q., Dawwas G. K., Weiss A., Constant B. D., McCauley M., Haynes K., Yang J. Y., Schaubel D. E., Hurtado-Lorenzo A., Kappelman M. D. Incidence, Prevalence, and Racial and Ethnic Distribution of Inflammatory Bowel Disease in the United States // *Gastroenterology*. 2023. Vol. 165(5). P. 1197-1205.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.07.003. PMID: 37481117; PMCID: PMC10592313.
2. Hrats L., Windsor J. W., Gorospe J. Global evolution of inflammatory bowel disease across epidemiologic stages // *Nature*. 2025. Vol. 642. P. 458–466. DOI: 10.1038/s41586-025-08940-0.
3. Caron B., Honap S., Peyrin-Biroulet L. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease across the Ages in the Era of Advanced Therapies // *J. Crohns Colitis*. 2024. Vol. 18(Supplement_2). P. ii3-ii15. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjae082. PMID: 39475082; PMCID: PMC11522978.
4. Chen L., Xu Y., Ai F. Dissecting the rising tide of inflammatory bowel disease among youth in a changing world: insights from GBD // *Int J. Colorectal*. 2025. Vol. 40. Is. 44. DOI: 10.1007/s00384-025-04821-0.
5. Chen L., Cheng S., Zhang B., Zhong C. Burden of inflammatory bowel disease among elderly, 1990–2019: A systematic analysis based on the global burden of disease study // *Autoimmunity Reviews*. 2025. Vol. 24. Is. 2. P. 103708. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S156899722400199X> (дата обращения: 10.03.2026).

6. Успенский Ю. П., Иванов С. В., Фоминых Ю. А., Галагудза М. М. Клиническая характеристика воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге и особенности использования базисной терапии в системе городского здравоохранения: результаты одномоментного эпидемиологического исследования // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. Т. 1. № 6. С. 29-39. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-29-39.
7. Burisch J., Claytor J., Hernandez I., Ken Hou J., Kaplan G. G. The Cost of Inflammatory Bowel Disease Care: How to Make it Sustainable // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2025. Vol. 23. Is. 3. P. 386-395. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356524007298> (дата обращения: 10.03.2026).
8. Хавкин А. И., Новикова В. П., Налетов А. В., Волынец Г. В., Константинов А. А., Быков В. Ю., Скворцова Т. А., Яблокова Е. А., Никитин А. В. Глобальные тенденции эпидемиологии воспалительных заболеваний кишечника на современном этапе // Доказательная гастроэнтерология. 2025. Т. 14. № 3. С. 104-117. DOI: 10.17116/dokgastro202514031104.
9. Корочанская Н. В., Дурлештер В. М., Ковалевская О. В., Серикова С. Н., Попандопуло К. И. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в Краснодарском крае и качество оказания медицинской помощи гастроэнтерологическим пациентам // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019. Т. 29. № 4. С. 30–37. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-4-30-37.
10. Ткачев А. В., Мкртчян А. В., Мазовка К. Е., Боханова Е. Г. В лабиринтах патогенеза: окружающая среда и метаморфозы облика ВЗК // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021. Т. 2. № 3. С. 30-39. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-30-39.
11. Шумейко Н. К., Зайцева О. В., Серебровская Н. Б., Остроухова И. П., Антоненко А. Н., Красникова О. Ю. Воспалительные заболевания кишечника у детей, особенности течения: клинический случай осложненного течения язвенного колита // Медицинский Совет. 2023. Т. 17. С. 158-164. DOI: 10.21518/ms2023-363.
12. Yen H. H., Hsu T. C., Chen M. W., Su P. Y., Chen Y. Y. Clinical features and treatment of inflammatory bowel disease in a low-incidence area: A hospital-based retrospective cohort study in Taiwan // Medicine (Baltimore). 2021. Vol. 100. Is. 10. P. e25090. DOI: 10.1097/MD.00000000000025090. PMID: 33725901; PMCID: PMC7969237. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7969237/> (дата обращения: 10.03.2026).
13. Lund C., Strande V., Milada H. Low Surgery Rates in Early Crohn's Disease: Results from a Prospective Population-Based Inception Cohort-The Inflammatory Bowel Disease in South-Eastern Norway III Study // Inflammatory Bowel Diseases. 2024; izae297. DOI: 10.1093/ibd/izae297.

14. Yang Q. H., Zhang C. N. Comparative study on the pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis // *World J. Gastroenterol.* 2025. Vol. 31. Is. 19. P. 106406. DOI: 10.3748/wjg.v31.i19.106406. PMID: 40497094; PMCID: PMC12146918. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12146918/> (дата обращения: 10.03.2026).
15. «Клинические рекомендации Болезнь Крона – 2024-2025-2026 (17.07.2024). Утверждены Минздравом РФ, ID: 176, официально применяется с 01.01.2025 в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 17.11.2021 № 1968». [Электронный ресурс]. URL: https://disuria.ru/_ld/14/1474_kr24K50MZ.pdf?ysclid=mnfxkrcrf099641118 (дата обращения: 10.03.2026).
16. «Клинические рекомендации Язвенный колит – 2024-2025-2026 (29.05.2024). Утверждены Минздравом РФ. [Электронный ресурс]. URL: https://disuria.ru/_ld/14/1421_kr24K51MZ.pdf?ysclid=mnfxlcrx8i885956802 (дата обращения: 10.03.2026).
17. Парфенов А. И., Каграманова А. В., Князев О. В. Системные проявления воспалительных заболеваний кишечника // *Терапевтический архив.* 2020. Т. 2. С. 4-13.
18. Hedin C. R. H., Vavricka S. R., Stagg A. J., Schoepfer A., Raine T., Puig L., Pleyer U., Navarini A., van der Meulen-de Jong A. E., Maul J., Katsanos K., Kagramanova A., Greuter T., González-Lama Y., van Gaalen F., Ellul P., Burisch J., Bettenworth D., Becker M. D., Bamias G., Rieder F. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy // *J. Crohns Colitis.* 2019. Vol. 13. Is. 5. P. 541-554. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy191. PMID: 30445584.
19. Meyer A., Chan S. S. M., Touvier M., Julia C., Tjønneland A., Kyrø C., Dahm C. C., Katzke V. A., Schulze M. B., Tumino R., Sacerdote C., Masala G., Oldenburg B., Guevara M., Bujanda L., Cabrera Castro N. A., Tong T. Y. N., Heath A. K., Deschasaux-Tanguy M., Hercberg S., Galan P., Mahamat-Saleh Y., Severi G., Carbonnel F., Amiot A. Inflammatory Potential of the Diet and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis // *Aliment Pharmacol Ther.* 2025. Vol. 61. Is. 6. P. 1032-1042. DOI: 10.1111/apt.18497. PMID: 39817326.
20. Лищинская А. А., Князев О. В., Каграманова А. В., Дудина Г. А., Сабельникова Е. А., Ли И. А., Носкова К. К., Бодунова Н. А., Парфенов А. И. Частота и факторы риска тромбоемболических осложнений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // *Терапевтический архив.* 2022. Т. 94. № 2. С. 172-179. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201367.
21. Лищинская А. А., Каграманова А. В., Звяглова М. Ю., Князев О. В., Фадеева Н. А., Кулаков Д. С., Парфенов А. И. Тромбоемболические осложнения у пациентов с

воспалительными заболеваниями кишечника // Фарматека. 2019. Т. 26. № 2. С. 10–19. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.2.10-19.

22. Ткачев А. В., Мкртчян Л. С., Беловолова Р. А., Девликамова Т. А. Диагностическая значимость иммунологических маркеров при различных формах язвенного колита // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14. № 2. С. 334-338. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14081 URL: <https://medvestnik.stgmu.ru/files/articles/884.pdf> (дата обращения: 10.03.2026).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.