



Колоректальный рак при воспалительных заболеваниях кишечника в Санкт-Петербурге: результаты аналитического исследования

Успенский Ю. П.¹, Иванов С. В.^{1,2}, Фоминых Ю. А.^{1,2}, Кокорев А. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия)

Для цитирования: Успенский Ю. П., Иванов С. В., Фоминых Ю. А., Кокорев А. В. Колоректальный рак при воспалительных заболеваниях кишечника в Санкт-Петербурге: результаты аналитического исследования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;217(9): 138–149. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-138-149

✉ Для переписки:

Иванов

Сергей

Витальевич

ivanov.sv@mail.ru

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана

Иванов Сергей Витальевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана

Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., доцент; заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой; профессор кафедры факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана

Кокорев Артём Владимирович, студент V курса

Резюме

Введение. Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) относятся к категории воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и являются одной из наиболее актуальных проблем гастроэнтерологии во всем мире, в том числе вследствие развития специфических жизнеугрожающих осложнений. Хроническое воспаление в толстой кишке при ВЗК является причиной развития одного из данных осложнений — колоректального рака, который не только требует проведения инвалидизирующих колэктомий, но и является одной из ведущих причин смертности среди данной категории пациентов. В российской популяции пациентов с ВЗК вопросы распространенности дисплазии и рака слизистой оболочки толстой кишки в рамках масштабных эпидемиологических исследований ранее не изучались.

Цель исследования: оценка показателей распространенности колоректального рака у пациентов с ВЗК в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы. В рамках данной публикации были сопоставлены результаты трех исследований: одноцентрового ретроспективного когортного исследования, проведенного на базе городского центра ВЗК Санкт-Петербурга (516 пациентов с ВЗК, обратившихся в данное лечебное учреждение за период 2020–2023 гг.); многоцентрового эпидемиологического исследования, направленного на оценку клинических особенностей ВЗК среди населения Санкт-Петербурга (1072 пациента с ВЗК, обратившихся в 42 амбулаторно-поликлинических учреждения и в 6 городских стационаров в 2018–2020 гг.); регистрового исследования на базе общестатистического модуля регионального Регистра ВЗК Санкт-Петербурга, функционирующего на базе регионального фрагмента единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (12 858 пациентов с ВЗК, период сбора данных — 2019–2022 гг.).

Результаты исследования. В результате сопоставления данных трех исследований было рассчитана инцидентность ВЗК-ассоциированного колоректального рака в Санкт-Петербурге, составившая 15,7 случаев на 10 000 пациентов с ЯК в год и 11,5 случаев на 10 000 пациентов с БК в год. По сравнению с населением Санкт-Петербурга в целом вероятность

развития колоректального рака у пациентов с ЯК была выше в 2,9 раза, у пациентов с БК — в 2,4 раза. При этом в одноцентровом исследовании при оценке распространенности ВЗК-ассоциированного колоректального рака было установлено, что по сравнению с другими жизнеугрожающими осложнениями ВЗК он встречался значительно реже: токсическая дилатация кишки встречалась в 3 раза чаще, перфорация кишки — в 20 раз чаще, декомпенсированная стриктура кишки — в 21 раз чаще, а анемия тяжелой степени, требующая проведения гемотранфузии — в 36 раз чаще. Также в результате проведенного одноцентрового исследования было обнаружено, что на 1 случай ВЗК-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки пришлось 5 случаев дисплазии sporadической.

Заключение. Подбор наиболее эффективной терапии и систематическое эндоскопическое обследование пациентов с ВЗК позволит значительно снизить вероятность развития колоректального рака, а систематическое наблюдение пациента с проведением регулярного эндоскопического контроля с мультифокальной биопсией позволит своевременно выявлять дисплазию слизистой оболочки толстой кишки в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Можно предположить, что в рамках мероприятий канцеропревенции в первые годы наблюдения пациента с ВЗК от дебюта заболевания целесообразно первоочередное внимание уделять риску развития не только ВЗК-ассоциированной дисплазии, но и sporadической дисплазии слизистой оболочки толстой кишки.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, колоректальный рак, дисплазия, эпидемиология, регистр ВЗК СПб, осложнения, Санкт-Петербург

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-138-149>

Colorectal cancer in inflammatory bowel diseases in St. Petersburg: results of an analytical study

Yu. P. Uspenskiy¹, S. V. Ivanov^{1,2}, Yu. A. Fominykh^{1,2}, A. V. Kokorev¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia)

² Almazov National Medical Research Centre, (2 Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia)

For citation: Uspenskiy Yu. P., Ivanov S. V., Fominykh Yu. A., Kokorev A. V. Colorectal cancer in inflammatory bowel diseases in St. Petersburg: results of an analytical study. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;217(9): 138–149. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-138-149

✉ **Corresponding author:**

Sergei V. Ivanov
ivanov.sv@mail.ru

Yury P. Uspenskiy, Prof, MD, PhD. Head of Department of faculty therapy named after professor V. A. Valdman; ORCID: 0000-0001-6434-1267

Sergei V. Ivanov, MD, PhD, associate professor of Department of faculty therapy named after professor V. A. Valdman; ORCID: 0000-0003-0254-3941, *Researcher ID*: L-9201-2014, *Scopus Author ID*: 56648937400

Yulia A. Fominykh, MD, PhD, Head of Department of Propaedeutics of internal diseases with clinic; professor of Department of faculty therapy named after professor V. A. Valdman; ORCID: 0000-0002-2436-3813

Artem V. Kokorev, fifth-year student

Summary

Introduction. Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) belong to the category of inflammatory bowel disease (IBD) and are one of the most pressing problems of gastroenterology worldwide, including due to the development of specific life-threatening complications. Chronic inflammation in the colon in IBD is the cause of the development of one of these complications — colorectal cancer, which requires disabling colectomies and is also one of the leading causes of death among IBD patients. In the Russian population of IBD patients the prevalence of dysplasia and cancer of the colon mucosa has not been previously studied in large epidemiological studies.

The aim of the study was to assess the incidence of colorectal cancer in patients with IBD in St. Petersburg.

Materials and methods. Within the framework of this publication, the results of three studies were compared: a single-center retrospective cohort study conducted on the basis of the city center of IBD in St. Petersburg (516 patients with IBD

who admitted to this medical institution for the period 2020–2023); a multicenter epidemiological study aimed at assessing the clinical features of IBD among the population of St. Petersburg (1072 patients with IBD who admitted to 42 outpatient clinics and 6 city hospitals in 2018–2020); registry study based on the general statistical module of the regional IBD Register of St. Petersburg, operating on the basis of a regional fragment of the unified healthcare state information system (12,858 patients with IBD, data collection period: 2019–2022).

Results. As a result of comparing data from three studies, the incidence of IBD-associated colorectal cancer in St. Petersburg was calculated, which was 15.7 cases per 10,000 patients with UC per year and 11.5 cases per 10,000 patients with CD per year. Compared to the population of St. Petersburg as a whole, the likelihood of developing colorectal cancer in patients with UC was 2.9 times higher, in patients with CD — 2.4 times higher. At the same time, in a single-center study, when assessing the prevalence of IBD-associated colorectal cancer, it was found that compared with other life-threatening complications of IBD, it was much less common: toxic dilatation of the intestine occurred 3 times more often, intestinal perforation occurred 20 times more often, decompensated bowel stricture occurred 21 times more often, and severe anemia requiring blood transfusion occurred 36 times more common. Also, as a result of a single-center study, it was found that for 1 case of IBD-associated dysplasia of the colon mucosa, there were 5 cases of sporadic dysplasia.

Conclusion. The selection of the most effective therapy and systematic endoscopic examination of patients with IBD will significantly reduce the likelihood of developing colorectal cancer, and systematic observation of the patient with regular endoscopic monitoring of the colon with multifocal biopsy will allow timely detection of dysplasia of the colon mucosa in accordance with current clinical guidelines. It can be assumed that within the framework of cancer prevention measures in the first years of follow-up of a patient with IBD from the onset of the disease, it is advisable to give priority to the risk of developing not only IBD-associated dysplasia, but also sporadic dysplasia of the colon mucosa.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, colorectal cancer, dysplasia, epidemiology, IBD registry of St. Petersburg, complications, St. Petersburg

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к числу которых относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), в последние десятилетия становятся все более актуальной проблемой современной гастроэнтерологии по причине наблюдаемого роста заболеваемости данной патологией в мире, прогрессирующего пожизненного течения, необходимости в постоянном использовании дорогостоящей специфической терапии, зачастую демонстрирующую недостаточно эффективность, а также по причине развития серьезных, в том числе жизнеугрожающих осложнений, требующих инвалидирующих оперативных вмешательств и длительных госпитализаций, что накладывает существенное бремя на систему здравоохранения всех стран [1, 2, 3, 4].

Этиология ВЗК в настоящее время однозначно не определена и представляет собой сочетание иммунной дисрегуляции, нарушений в составе микробиоты кишечника, генетической предрасположенности, оказывающих свое влияние на иммуновоспалительный процесс на фоне воздействия факторов окружающей среды. Хроническое воспаление в толстой кишке вследствие воздействия данных факторов является причиной развития одного из жизнеугрожающих осложнений ВЗК – колоректального рака, который не только требует проведения инвалидирующих колэктомий, но и является одной из ведущих причин смертности среди данной категории пациентов [5, 6].

Развитие колоректального рака на фоне ВЗК наиболее активно начало изучаться в последние

десятилетия, и в результате проведенных исследований было установлено, что длительный анамнез ЯК и колита при БК в 2–3 раза повышает риск развития колоректального рака, но выявленный уровень риска был вариабелен и зависел от особенностей дизайна исследования, в рамках которого он определялся, продолжительности наблюдения пациентов и прочих методологических аспектов того или иного исследования, направленного на изучение данного вопроса [7].

Тем не менее, при сравнении результатов относительно недавно проведенных исследований с теми, в которых полученные данные были аккумулированы несколько десятилетий назад, была продемонстрирована благоприятная тенденция в отношении данного жизнеугрожающего осложнения ВЗК: в проведенных до 2001 г. исследованиях риск развития колоректального рака составлял 2%, 8% и 18% после 10-ти, 20-ти и 30-ти лет течения заболевания соответственно, в то время как в недавних исследованиях он составлял уже соответственно 1%, 3% и 7% [8, 9]. Выявленный благоприятный тренд был обусловлен как совершенствованием технологий медикаментозного лечения ВЗК и изменением подходов к ведению данной категории пациентов, так и совершенствованием технологий эндоскопического исследования слизистой оболочки толстой кишки [5]. При этом следует отметить, что в отличие от западноевропейской популяции, в странах Азии и тихоокеанского региона, где в последние десятилетия отмечается

наиболее выраженный рост числа пациентов с ВЗК, у данной категории больных также одновременно наблюдается и рост риска развития колоректального рака, который составляет 5% через 20 лет и 14% через 30 лет от момента установления диагноза [10].

Одно из наиболее масштабных и продолжительных исследований, проведенных в данной области, было выполнено в Великобритании, в лондонском Госпитале Св. Марка [11]. В данное исследование были включены 1 375 пациентов с ЯК, наблюдавшиеся в указанной клинике с 1971 г., медиана продолжительности наблюдения составила 11 лет, межквартильный интервал – 7–17 лет. Следует отметить, что в данное исследование включались пациенты с достаточно большой протяженностью воспалительного поражения толстой кишки (распространение от прямой кишки до селезеночного угла и за его пределы), и с длительностью анамнеза заболевания более 8 лет, но при этом в исследование включались также и пациенты с меньшей продолжительностью анамнеза, если они имели первичный склерозирующий холангит или иные факторы, повышающие вероятность развития у них рака толстой кишки. Инцидентность колоректального рака в данной выборке пациентов с ЯК составила 4,7 случаев на 1 000 пациенто-лет: данный исход был зафиксирован у 72-х пациентов с ЯК из 1375-ти при совокупном объеме наблюдения, составившем 15 234 пациенто-лет.

В данном исследовании при сравнении особенностей последовательных десятилетних периодов от начала его проведения также было отмечено, что заболеваемость колоректальным раком именно на ранних стадиях и частота выявления дисплазии слизистой оболочки толстой кишки в последние десятилетия увеличились в 2,5 раза, поскольку вследствие совершенствования эндоскопической техники данные изменения стали выявляться с большей частотой, и в такой ситуации раннего выявления предраковых изменений эффективность лечебных мероприятий оказывается наиболее высокой, что закономерно привело к росту 10-летней выживаемости пациентов, достигшей значения 79,6%.

Рассматривая проблему ВЗК-ассоциированного колоректального рака, следует отметить, что он имеет существенные патогенетические отличия от рака sporadического. Так, при ВЗК хроническое воспаление вызывает индуцированное окислительным стрессом повреждение ДНК, которое может активировать гены, способствующие канцерогенезу, и, напротив, инактивировать гены, подавляющие развитие опухоли. Если sporadический рак, как правило, развивается из аденоматозных полипов, то при ВЗК наблюдается последовательное развитие дисплазии в вовлеченных в воспалительный процесс «полях» слизистой оболочки толстой кишки, которая проходит стадии от низкодифференцированной до высокодифференцированной с последующим развитием карциномы [12]. В отличие от sporadических диспластических полипов, таких как аденомы и зубчатые полипы на широком основании, которые по сути являются наблюдаемыми эндоскопически единичными («дискретными») образованиями, при ВЗК к неопластической трансформации становятся подверженными большие

участки хронически воспаленной слизистой оболочки толстой кишки [5, 13].

Результаты проведенных исследований позволили выделить основные факторы риска развития ВЗК-ассоциированного колоректального рака [12, 14]:

- Длительность течения заболевания: предполагается, что в основе данной взаимосвязи лежит «накопительный эффект» большого количества циклов воспаления и регенерации эпителия слизистой оболочки толстой кишки, что закономерно увеличивает статистическую вероятность развития новообразования.
- Протяженность поражения толстой кишки: предполагается, что и в данном случае повышается вероятность развития неоплазии вследствие увеличения площади вовлеченного в циклы воспаления и регенерации участка слизистой оболочки толстой кишки.
- Активность заболевания: именно активное воспаление в слизистой оболочке толстой кишки на гистологическом уровне приводит к повреждениям ДНК с последующим развитием ассоциированной с ВЗК дисплазии и ее трансформации в карциному, что является ключевым отличием ВЗК-ассоциированного рака от sporadического рака толстой кишки.
- Пол: у мужчин риск развития ВЗК-ассоциированного колоректального рака выше, причем наиболее выраженные гендерные различия наблюдались у пациентов с более чем 40-летним анамнезом ЯК.
- Курение: как при ЯК, так и при БК курение приводит к существенному росту риска развития колоректального рака.
- Наличие первичного склерозирующего холангита: у пациентов с ЯК наличие данного внекишечного проявления повышало риск развития колоректального рака в 4 раза по сравнению с пациентами с ЯК без него.
- Наличие стриктур и воспалительных полипов: указанные изменения могут рассматриваться как суррогатный показатель высокой активности существующего или имевшего место в анамнезе активного воспалительного процесса.
- Семейный анамнез колоректального рака.
- Мутация гена p53: хромосомная нестабильность характеризуется накоплением мутаций в специфических онкогенах и генах, оказывающих супрессорное влияние на опухоль.

Повышенный риск развития колоректального рака у пациентов с ВЗК закономерно требует проведения мероприятий канцеропревенции, прежде всего в форме регулярного эндоскопического скринингового обследования пациентов. По рекомендациям различных международных и национальных медицинских сообществ по вопросам ВЗК, частота скринингового обследования пациентов зависит от наличия факторов риска и варьирует от ежегодной до однократной выполнения в 5-летний период, причем ежегодно колоноскопия должна проводиться у пациентов высокого риска [12]. Согласно актуальным клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации в отношении ЯК, в случае

обнаружения при гистологическом исследовании в эпителии макроскопически неизменной слизистой оболочки дисплазии слизистой оболочки толстой кишки легкой степени рекомендуется индивидуально обсудить с пациентом возможность проведения двух вариантов хирургического лечения – тотальной колэктомии (колпроктэктомии) с формированием постоянной концевой илеостомы или колпроктэктомии с одномоментным формированием тонкокишечного резервуара под прикрытием петлевой илеостомы (для улучшения качества жизни пациента), либо продолжить регулярный эндоскопический скрининг с сокращением интервала между исследованиями толстой кишки в периоде от 6 до 12 месяцев [1].

Рассматривая проблематику ВЗК-ассоциированного колоректального рака с клинической точки зрения, нельзя не акцентировать внимание на ряде аспектов, которые имеют существенное значение для данного жизнеугрожающего осложнения. Так, развитие ВЗК-ассоциированного колоректального рака потенциально предполагает длительное течение заболевания и может занимать десятки лет, что в первую очередь связано с «накопительным эффектом» циклов воспаления-регенерации слизистой оболочки толстой кишки и прогрессирующим распространением иммуновоспалительного процесса в кишечнике. При этом активное изучение проблематики ВЗК и непрерывное совершенствование подходов к лечению пациентов с данной патологией является одной из наиболее интенсивно развивающихся областей гастроэнтерологии: с момента регистрации первого препарата генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) инфликсимаба последующая разработка и активное внедрение новых препаратов генно-инженерной биологической терапии позволили на качественно новом уровне осуществлять контроль над иммуновоспалительным процессом в кишечнике.

В течение последних двадцати лет также произошли существенные изменения терапевтических подходов в отношении ВЗК – фокус внимания был смещен от достижения благоприятного клинического состояния пациента, подразумевающего максимальную редукцию клинических проявлений заболевания, к так называемой «глубокой ремиссии», предполагающей не только отсутствие жалоб и эндоскопически неизменную слизистую оболочку, но и гистологическую ремиссию – элиминацию воспалительного процесса на микроскопическом уровне, а также нормализацию биомаркеров воспалительного процесса [15, 17]. Ведущая в настоящее время стратегия ведения пациентов с ВЗК “*Treat-to-target*” направлена на предотвращение иммуновоспалительного повреждения кишечника и последующих осложнений путем применения адекватной терапии у пациентов с высоким риском неблагоприятного течения заболевания, с последующим систематическим мониторингом течения заболевания и активной корректировкой терапии в соответствии с заранее определенными терапевтическими целями [16]. Таким образом, данная концепция ведения пациента предполагает также и систематический эндоскопический и гистологический контроль течения заболевания, что по сути можно рассматривать в том числе и как мероприятие канцеропревенции в отношении данной группы пациентов – систематический скрининг колоректального рака и предраковых заболеваний.

В российской популяции пациентов с ВЗК вопросы распространенности дисплазии и рака слизистой оболочки толстой кишки в рамках масштабных эпидемиологических исследований ранее не изучались [18, 19, 20].

Целью данного исследования была оценка показателей распространенности рака толстой кишки у пациентов с ВЗК в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» (выписка из протокола заседания ЛЭК от 27.10.2021 № 137).

При разработке методологии представленного аналитического исследования были приняты во внимание основные трудности при оценке распространенности ВЗК-ассоциированного колоректального рака:

- Зависимость вероятности развития данного исхода от длительности заболевания.
- Относительно низкая частота встречаемости данного исхода по сравнению с другими осложнениями ВЗК. Так, даже в продолжавшемся более 40-ка лет проспективном исследовании с участием 1 375 пациентов с ЯК в объеме 15 234 пациенто-лет наблюдения было выявлено всего 72 случая ВЗК-ассоциированного колоректального рака [11].
- В ретроспективных исследованиях при отсутствии максимально детализированного описания эндоскопической и гистологической

картины медицинской документации пациента не всегда можно однозначно оценить, какой именно тип колоректального рака или дисплазии был выявлен (ассоциированные с ВЗК или спорадические).

Соответственно, с учетом вышеуказанных особенностей изучаемой проблематики, оценка распространенности колоректального рака в популяции населения Санкт-Петербурга потребовала сопоставления и последовательного анализа результатов трех исследований, проведенных в Санкт-Петербурге (таблица 1):

1. Одноцентровое ретроспективное когортное исследование, проведенное на базе городского центра ВЗК Санкт-Петербурга (СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница») (далее – одноцентровое исследование). В данное исследование были включены данные 516 пациентов с ВЗК, обратившихся в данное лечебное учреждение за период 2020–2023 гг. Данное исследование является выборочным. Ретроспективные

Таблица 1.
Задачи, реализованные в рамках анализа результатов трех исследований
Table 1.
Aims implemented in the analysis of the results of the three studies

Источник аналитических данных	Период сбора данных, годы	Кол-во пациентов	Задачи анализа
Одноцентровое ретроспективное когортное исследование, проведенное на базе городского центра ВЗК Санкт-Петербурга	2020–2023	516	Оценка распространенности ВЗК-ассоциированных и спорадических колоректального рака и дисплазии. слизистой оболочки толстой кишки Оценка клинической значимости данных исходов в структуре жизнеугрожающих осложнений ВЗК
Многоцентровое эпидемиологическое исследование, направленное на оценку клинических особенностей ВЗК в рамках выездного мониторинга организации оказания специализированной медицинской помощи по профилю «гастроэнтерология» в Санкт-Петербурге	2018–2020	1 072	Оценка возможности генерализации (экстраполяции) результатов одноцентрового исследования в отношении всего населения Санкт-Петербурга
Регистровое исследование на основании данных общестатистического модуля Регистра ВЗК СПб	2018–2023	12 858	Оценка риска развития колоректального рака у пациентов с ВЗК в сравнении с населением Санкт-Петербурга в целом. Сравнение риска развития колоректального рака при ЯК и БК

- исследовательские данные фиксировались на момент последнего обращения пациента в городской центр ВЗК в течении указанного временного периода.
- Многоцентровое эпидемиологическое исследование, направленное на оценку клинических особенностей ВЗК среди населения Санкт-Петербурга, выполненное в 2020 г. в рамках выездного мониторинга организации оказания специализированной медицинской помощи по профилю «гастроэнтерология», проведенного главным внештатным специалистом гастроэнтерологом Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга (далее – многоцентровое исследование). Данное исследование также является выборочным. В рамках данного мониторинга была собрана ретроспективная информация за период 2018–2020 гг., находившихся на лечении в 42 амбулаторно-поликлинических учреждениях Санкт-Петербурга и в 6-ти городских стационарах, данная репрезентативная в отношении населения Санкт-Петербурга выборка включала 1 072 пациента с ВЗК.
 - Регистровое исследование, проведенное на основании данных общестатистического модуля регионального регистра пациентов с ВЗК Санкт-Петербурга на базе городской информационной системы здравоохранения (Регистр ВЗК СПб) (далее – регистровое исследование). Регистр ВЗК СПб функционирует на базе СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга в рамках региональной системы сбора медицинских данных государственной информа-

ционной системы «Региональный фрагмент единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения». Единицей наблюдения в Регистре ВЗК СПб является случай обращения пациента с ВЗК в лечебное учреждение по поводу данного заболевания. Согласно накопленным данным Регистра ВЗК СПб, за период с января 2018 г. по май 2023 г. в Санкт-Петербурге в медицинские учреждения города обращались 12 858 пациентов с ВЗК, соотношение количества пациентов ЯК : БК равняется 1,27: 1. Данное исследование является сплошным, так как включает всю популяцию пациентов с ВЗК в Санкт-Петербурге.

Задачи анализа данных, проведенных в рамках каждого из указанных исследований, представлены в таблице 1.

При проведении одноцентрового исследования и сопоставления его результатов с результатами многоцентрового исследования статистический анализ включал расчет и сравнение частот с использованием критерия χ^2 Пирсона, сравнение непрерывных данных проводилось с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни (распределение значений статистически значимо отличалось от нормального). Для описательной статистики количественных данных использовались медиана и квартили.

При анализе результатов регистрового исследования и одноцентрового исследования были рассчитаны инцидентность колоректального рака и значение относительного риска.

Для выполнения расчетов использовался статистический пакет программ SPSS, версия 17.0 (SPSS Inc., USA).

Результаты исследования

Результаты анализа данных одноцентрового ретроспективного когортного исследования, проведенного на базе городского центра ВЗК Санкт-Петербурга

Демографические данные, клиническая характеристика ВЗК и структура терапии в изучаемой выборке пациентов городского центра ВЗК (n = 516)

в разрезе варианта ВЗК представлены в таблице 2. В данное исследование были включены 253 пациента с ЯК и 263 пациента с БК.

Таблица 2.

Особенности изучаемой выборки пациентов в разрезе варианта ВЗК

Table 2.

Features of the sample of patients in the context of the IBD type

	ЯК	БК	р
Всего, n (%)	253 (49,0)	263 (51,0)	
Объем наблюдения, пациенто-лет	1 447	1 267	
Пол, n (%)			
• мужчины	121 (47,8)	118 (44,9)	0,537
• женщины	132 (52,2)	145 (55,1)	
Возраст на момент последнего обращения, лет (Me (Q ₁ ; Q ₃))	40,0 (30,5; 55,0)	34,0 (27,0; 34,0)	<0,001
Возраст, в котором был установлен диагноз ВЗК, лет (Me (Q ₁ ; Q ₃))	33,0 (25,0; 47,5)	28,0 (21,0; 41,0)	<0,001
Длительность наблюдения пациента от момента установления диагноза, нед. (Me (Q ₁ ; Q ₃))	133 (33; 405)	102 (45; 363)	0,620
Локализация поражения кишечника на момент последнего обращения			
При ЯК, n (%)			
• проктит	41 (18,1)	–	–
• левосторонний колит	96 (42,3)	–	
• тотальный колит	90 (39,6)	–	
При БК, n (%)			
• терминальный илеит	–	37 (14,7)	–
• колит	–	94 (37,3)	
• илеоколит	–	109 (43,2)	
• другой вариант поражения	–	12 (4,8)	
Вариант течения заболевания, n (%)			
• острое	42 (16,6)	30 (11,4)	0,012
• хроническое рецидивирующее	176 (69,6)	172 (65,4)	
• хроническое непрерывное	35 (13,8)	61 (23,2)	
Хирургическое лечение ВЗК в анамнезе			
• проводилось	7 (8,8)	73 (27,8)	<0,001
• не проводилось	246 (97,2)	190 (72,2)	
Проведение базисной и/или генно-инженерной терапии ВЗК в анамнезе, n (%)			
• терапия проводилась	236 (93,3)	244 (92,8)	0,864
• терапия не проводилась	17 (6,7)	19 (7,0)	
Пероральные препараты 5-АСК, n (%)			
• получал	220 (87,0)	225 (85,6)	0,369
• не получал	33 (13,0)	38 (14,4)	
Ректальные препараты 5-АСК, n (%)			
• получал	201 (79,4)	96 (36,5)	<0,001
• не получал	52 (20,6)	167 (63,5)	
Системные глюкокортикоиды, n (%)			
• получал	83 (32,8)	132 (50,2)	<0,001
• не получал	170 (67,2)	131 (49,8)	
Топические глюкокортикоиды, n (%)			
• получал	16 (6,3)	58 (22,1)	<0,001
• не получал	237 (93,7)	205 (77,9)	
Иммуносупрессоры, n (%)			
• получал	33 (13,0)	143 (54,4)	<0,001
• не получал	220 (87,0)	120 (45,6)	
Препараты ГИБТ, n (%)			
• получал	22 (8,7)	51 (19,4)	0,001
• не получал	231 (91,3)	212 (80,6)	

Как видно из представленных данных, возраст пациентов и возраст установления диагноза у пациентов с ЯК были статистически значимо больше по сравнению с пациентами с БК. У пациентов с БК статистически значимо чаще встречалось хроническое непрерывное течение заболевания и чаще использовались глюкокортикоиды, иммуносупрессоры и препараты ГИБТ. Хирургическое лечение при БК закономерно встречалось в анамнезе пациентов чаще, чем при ЯК.

В представленной выборке пациентов были выявлен один случай ВЗК-ассоциированного колоректального рака, у женщины с ЯК, возраст на момент регистрации данного исхода составил 65 лет (длительность течения ЯК – 20 лет). Также

у пациента мужского пола в возрасте 62 года был выявлен случай ВЗК-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки “low grade” в форме множественных фокусов.

При этом у 5-ти пациентов с ранее установленным диагнозом ВЗК по результатам гистологического исследования биоптатов из аденоматозных полипов была выявлена дисплазия “low grade” («спорадическая» дисплазия).

Также в представленной выборке у 3-х пациентов дисплазия слизистой оболочки толстой кишки выявлялась в анамнезе значительно ранее клинического дебюта ВЗК, данные указанных пациентов в контексте задач данного исследования не рассматривались.

Таблица 3.

Выявленные в одноцентровом исследовании случаи рака и дисплазии слизистой оболочки толстой кишки

Table 3.

Cases of colonic cancer and dysplasia identified in a single-center study

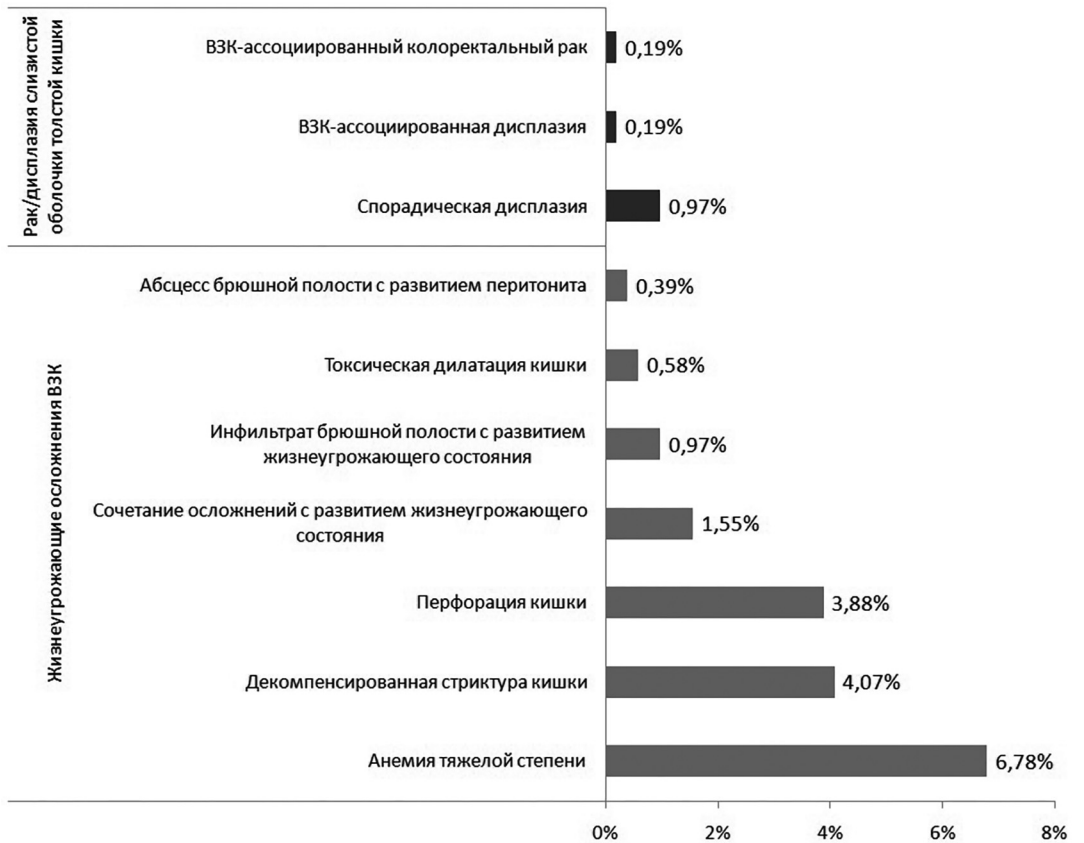
	ЯК	БК
Количество случаев рака слизистой оболочки толстой кишки (n), в том числе	1	0
ВЗК-ассоциированных	1	0
спорадических	0	0
Количество случаев дисплазии слизистой оболочки толстой кишки (n), в том числе	3	3
ВЗК-ассоциированных	1	0
спорадических	2	3
Пол, n (%)		
• мужчины	2	2
• женщины	2	1

Рисунок 1.

Распространенность жизнеугрожающих осложнений и рака/дисплазии слизистой оболочки толстой кишки в изучаемой выборке пациентов с ВЗК (n = 516)

Figure 1.

Prevalence of life-threatening complications and colonic mucosal cancer/dysplasia in the sample of IBD patients (n = 516)



Случаев спорадического колоректального рака в изучаемой выборке пациентов выявлено не было.

Структура выявленных случаев рака и дисплазии слизистой оболочки толстой кишки в изучаемой выборке пациентов представлена в таблице 3.

Как видно из представленных данных, в изучаемой выборке пациентов с ВЗК (n = 516) распространенность колоректального рака и распространенность ВЗК-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки составили по 0,19%, в то время как распространенность спорадической дисплазии ("low grade") была значительно выше и составила 0,97%.

В рамках исследования также была проведена сравнительная оценка распространенности других жизнеугрожающих осложнений ВЗК, выявленных в данной выборке (рисунок 1): ассоциированные с ВЗК колоректальный рак и дисплазия

слизистой оболочки толстой кишки имели суммарную распространенность 0,38%, сравнимую с распространенностью таких жизнеугрожающих осложнений, как абдоминальный абсцесс с развитием перитонита (0,39%) и токсическая дилатация кишки (0,58%). При этом частота спорадической дисплазии в данной выборке пациентов с ВЗК (0,97%) была в 2,6 раза выше, чем частота ВЗК-ассоциированных рака/дисплазии слизистой оболочки толстой кишки.

Таким образом, по результатам проведенного одноцентрового исследования можно сделать вывод о том, что развивающаяся при аденоматозных полипах спорадическая дисплазия слизистой оболочки толстой кишки в данной выборке наблюдений как «предрак» представляла в отношении развития колоректального рака при ВЗК угрозу пятикратно большую, чем дисплазия ВЗК-ассоциированная.

Сопоставление результатов одноцентрового и многоцентрового исследований

При рассмотрении результатов одноцентрового исследования наибольшее значение имел вопрос, насколько допустимо экстраполировать его результаты на всю популяцию пациентов с ВЗК Санкт-Петербурга, т.е. можно ли с математической точки зрения «переносить» полученные в выборочном исследовании результаты на всю генеральную совокупность пациентов с ВЗК в регионе в целом (т.н. «генерализация» результатов выборочного исследования).

Рассматривая данный вопрос, следует отметить, что в городском центре ВЗК, на базе которого было проведено данное одноцентровое исследование, проводится как стационарное, так и амбулаторное лечение пациентов. Для понимания того, в какой степени пациенты, наблюдавшиеся в рамках данного исследования, по своим демографическим характеристикам и особенностям ВЗК соответствуют пациентам с ВЗК, наблюдающихся в лечебных учреждениях Санкт-Петербурга в целом, проведено статистическое сопоставление выборок пациентов в одноцентровом и проведенном ранее многоцентровом исследованиях. Т.е. задачей данного этапа анализа была проверка статистической гипотезы о том, имеется ли критические систематические отличия в выборке пациентов одноцентрового исследования от пациентов с ВЗК, которые наблюдаются в лечебных учреждениях города в целом, а при их выявлении оценка того, в чем заключаются данные отличия.

Таким образом, для решения данной задачи результаты одноцентрового исследования на базе

городского центра ВЗК были сопоставлены с результатами эпидемиологического исследования, направленного на оценку клинических особенностей ВЗК среди пациентов, наблюдавшихся в 42 амбулаторно-поликлинических учреждениях и в 6-ти городских стационарах Санкт-Петербурга в период 2018–2020 гг. [21].

Результаты данного сравнения представлены в таблице 4.

Как видно из представленных данных, в гендерном и возрастном отношении выборки пациентов в одноцентровом и многоцентровом исследованиях были сходными, но в городском центре ВЗК закономерно наблюдались более тяжелые пациенты, что подтверждается статистически большей распространенностью среди пациентов одноцентрового исследования тотального колита при ЯК и илеоколита при БК, а также большей частотой встречаемости оперативных вмешательств в анамнезе, выполненных по поводу БК.

Таким образом, единственным выявленным систематическим отличием выборок пациентов в сравниваемых исследованиях явилось то, что пациенты в городском центре ВЗК имели более тяжелое и осложненное течение заболевания. Выявленное различие позволяет допустить то, что результаты одноцентрового исследования имеют смещение в сторону более неблагоприятного течения заболевания, по сравнению с популяцией пациентов с ВЗК в Санкт-Петербурге в целом.

Таблица 4.
Сравнение выборок пациентов с ВЗК в одноцентровом и многоцентровом исследованиях Table 4.
Comparison of samples of patients with IBD in single-center and multicenter studies

Характеристика	Одноцентровое исследование	Многоцентровое исследование	p
Место проведения исследования	Городской центр ВЗК	42 амбулаторно-поликлинических учреждения и 6 городских стационаров	
ЯК			
Количество пациентов	253	617	0,725
Медиана возраста, лет	40	44	
Пол			
• мужчины	121 (47,8)	287 (46,5)	<0,001
• женщины	132 (52,2)	330 (53,5)	
Локализация поражения			
• проктит	41 (18,1)	96 (20,4)	<0,001
• левосторонний колит	96 (42,3)	264 (56,4)	
• тотальный колит	90 (39,6)	109 (23,2)	
Хирургическое лечение ВЗК в анамнезе			0,860
• проводилось	7 (2,8)	15 (2,6)	
• не проводилось	246 (97,2)	572 (97,4)	
БК			
Количество пациентов	263	455	0,696
Возраст, лет (Me (Q ₁ ; Q ₃))	34	39	
Пол			
• мужчины	118 (44,9)	211 (46,4)	0,006
• женщины	145 (55,1)	244 (53,6)	
Локализация поражения			
• терминальный илеит	37 (14,7)	109 (26,1)	<0,001
• колит	94 (37,3)	144 (34,4)	
• илеоколит	109 (43,2)	151 (36,2)	
• другой вариант поражения	12 (4,8)	14 (3,3)	
Хирургическое лечение ВЗК в анамнезе			<0,001
• проводилось	73 (27,8)	65 (14,8)	
• не проводилось	190 (72,2)	374 (85,2)	

Таблица 5. Сравнительная оценка инцидентности колоректального рака среди всего населения и среди пациентов с ВЗК в Санкт-Петербурге Table 5. Comparative assessment of the colorectal cancer incidence among the general population and among patients with IBD in St. Petersburg

Показатель	Популяция				Пациенты городского центра ВЗК
	Население Санкт-Петербурга	Пациенты с ВЗК в Санкт-Петербурге Всего (ЯК и БК)	ЯК	БК	
Исследование	Регистровое исследование				Одноцентровое исследование
Исследуемый исход	Все виды колоректального рака (без разделения на ВЗК-ассоциированный и спорадический)				ВЗК-ассоциированный колоректальный рак
Временной период	2019–2022 гг.				2020–2023 гг.
Среднегодовое количество новых случаев колоректального рака	4 521	29	17	11	0,25
Среднегодовая численность популяции/ выборки	5 439 988	12 858	7 194	5 664	129
Инцидентность в популяции/ выборке (случаев в год на 10 тыс. чел.)	8,3	22,2	24,0	19,8	19,4
Относительный риск развития колоректального рака по сравнению с населением в целом	референтная категория	2,7	2,9	2,4	2,3

Сопоставление результатов одноцентрового и регистрового исследований

Оценить распространенность колоректального рака среди пациентов с ВЗК Санкт-Петербурга и сравнить ее с распространенностью колоректального рака среди всего населения Санкт-Петербурга позволили данные Регистра ВЗК СПб. С использованием ресурсов СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга было проведено извлечение данных Регистра ВЗК СПб и статистических данных об инцидентности (выявлении новых случаев) колоректального рака среди населения города за период 2019–2022 гг.

Сравнительная оценка инцидентности колоректального рака среди всего населения и среди пациентов с ВЗК в Санкт-Петербурге представлена в таблице 5. Указанные данные были сопоставлены с данными о среднегодовой инцидентности колоректального рака в одноцентровом исследовании, которая составила 0,25 случая за 4 года временного периода (2020–2023 гг.).

Как видно из представленных в таблице 5 данных, в Санкт-Петербурге инцидентность колоректального рака среди пациентов с ВЗК была

выше 2,7 раза по сравнению с населением города в целом. При этом значение инцидентности ВЗК-ассоциированного колоректального рака в выборке пациентов, наблюдавшихся в рамках одноцентрового исследования, было сопоставимо с тем, которая была получена в результате регистрового исследования (22,2 случаев и 19,4 случаев на 10 тыс. населения в год соответственно). Но следует учесть, что в регистровом исследовании оценивалась инцидентность обоих вариантов колоректального рака без разделения на ВЗК-ассоциированный и спорадический, а в одноцентровом исследовании был выявлен только случай ВЗК-ассоциированного колоректального рака.

Также следует отметить, что полученное значение относительного риска развития колоректального рака по сравнению с населением при ЯК было выше, чем при БК (2,9 и 2,4 соответственно), что закономерно, так как при БК иммуновоспалительное поражение именно толстой кишки не является облигатным, у существенной части пациентов поражается только тонкая (прежде всего, подвздошная) кишка и верхние отделы желудочно-кишечного тракта [21].

Обсуждение результатов и заключение

Основным полученным результатом проведенного аналитического исследования можно считать рассчитанное значение относительного риска развития колоректального рака при ВЗК в разрезе ЯК и БК, по сравнению с населением Санкт-Петербурга в целом. По сравнению со всей популяцией в целом вероятность развития колоректального рака у пациентов с ЯК была выше в 2,9 раза, а у пациентов с БК – в 2,4 раза. При рассмотрении проблематики ВЗК-ассоциированного колоректального рака в контексте проведенного исследования очевидно, что наличие у пациента ВЗК создает в его отношении некий добавочный риск развития колоректального рака: так, у пациентов с ВЗК существует

риск развития спорадического колоректального рака, к которому добавляется риск развития рака ВЗК-ассоциированного. Несмотря на то, что в регистровом исследовании невозможно отдифференцировать случаи спорадического колоректального рака от случаев рака ВЗК-ассоциированного, тем не менее инцидентность ВЗК-ассоциированного рака может быть приблизительно оценена. Если сделать математическое допущение, что пациенты с ВЗК имеют риск развития спорадического колоректального рака, равный таковому для всей популяции, и к нему добавляется риск развития ВЗК-ассоциированного колоректального рака, то в таком случае инцидентность данного вида рака

толстой кишки будет равна разнице значений для популяции в целом и для конкретного варианта ВЗК и составит 15,7 случаев на 10 000 пациентов с ЯК в год и 11,5 случаев на 10 000 пациентов с БК в год. Валидность полученных значений инцидентности обеспечивается расчетом среднегодовых показателей за 4-летний период. Данные цифры описывают средние значения инцидентности ВЗК-ассоциированного колоректального рака в рамках популяции пациентов с ВЗК в Санкт-Петербурге в целом, но на индивидуальном уровне значение данного риска нелинейным образом увеличивается по мере увеличения продолжительности течения заболевания и, вероятно, начинает приобретать весомое клиническое значение через 10 и более лет от дебюта заболевания.

С учетом того, что патогенетически риск развития ВЗК-ассоциированного колоректального рака обусловлен хроническим воспалением в слизистой оболочке толстой кишки и зависит от длительности его существования и распространенности по слизистой оболочке, современная ВЗК-специфичная терапия, целью которой является устранение данного воспалительного процесса и достижение долгосрочной ремиссии, закономерно должна существенно снижать данные риски, и в случае достижения длительной ремиссии вероятность развития колоректального рака у получающего эффективную терапию пациента должна приблизиться к таковой для всего населения в целом. Таким образом, подбор рациональной терапии ВЗК, при которой удастся достичь стойкой эндоскопической и гистологической ремиссии, можно рассматривать в том числе и как эффективное мероприятие канцеропревенции у данной категории пациентов.

Вторым по значимости полученным результатом проведенного аналитического исследования является оценка распространенности дисплазии слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ВЗК. Несмотря на то, что наличие ВЗК является фактором, создающим угрозу развития именно ВЗК-ассоциированного колоректального рака, у данной категории пациентов с позиции мероприятий канцеропревенции нельзя упускать из внимания и риск развития спорадической дисплазии слизистой оболочки толстой кишки как предракового состояния. Распространенность ВЗК-ассоциированного рака и ВЗК-ассоциированной дисплазии в проведенном одноцентровом исследовании по сравнению с другими жизнеугрожающими осложнениями ВЗК

была наименьшей: по сравнению с данными состояниями токсическая дилатация кишки встречалась в 3 раза чаще, перфорация кишки – в 20 раз чаще, декомпенсированная стриктура кишки – в 21 раз чаще, а анемия тяжелой степени, требующая проведения гемотрансфузии – в 36 раз чаще. Также в результате проведенного одноцентрового исследования было обнаружено, что на 1 случай ВЗК-ассоциированной дисплазии пришлось 5 случаев дисплазии спорадической, но следует учесть особенности данной выборки пациентов с ВЗК – относительно непродолжительный период наблюдения пациента: медиана времени наблюдения пациентов с ЯК от момента установления диагноза составила 2,5 года ($Q_3 = 7,7$ лет), а пациентов с БК – 2 года ($Q_3 = 7,0$ лет).

Таким образом, с учетом продолжающегося совершенствования подходов к лечению и ведению пациентов с ВЗК и фактора продолжительности течения ВЗК, меры риска развития ВЗК-ассоциированного колоректального рака, полученные в исследованиях с участием пациентов с дебютом заболевания двадцать или тридцать лет назад, становятся крайне затруднительно экстраполировать на тех пациентов, у которых дебют ВЗК пришелся на последнее десятилетие. Таким образом, можно предположить, что в ближайшее десятилетие фокус внимания будет смещен от ВЗК-ассоциированного колоректального рака в сторону активного выявления предраковых состояний, т.е. дисплазии слизистой оболочки толстой кишки, с использованием современных методов эндоскопического исследования и гистологической оценки мультифокальных биоптатов. Можно предположить, что в первые годы наблюдения пациента с ВЗК целесообразно первостепенное внимание уделять риску развития иных жизнеугрожающих осложнений и спорадической дисплазии слизистой оболочки толстой кишки. Также можно предположить, что реализация стратегии “*Treat-to-target*” за счет подбора наиболее эффективной терапии пациента позволит значительно снизить вероятность развития колоректального рака, а систематическое наблюдение пациента с проведением регулярного эндоскопического контроля состояния толстой кишки с мультифокальной биопсией позволит своевременно выявлять и устранять дисплазию слизистой оболочки толстой кишки в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Литература | References

- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E. A. et al. Project of clinical recommendations for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology*. 2023;22(1):10–44. (in Russ.) doi: 10.33878/2073–7556–2023–22–1–10–44 (in Russ.).
Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Белоусова Е. А. и соавт. Клинические рекомендации. Язвенный колит (K51), взрослые. Колопроктология. 2023;22(1):10–44. doi: 10.33878/2073–7556–2023–22–1–10–44.
- Ivashkin V.T., Shelygin Y. A., Abdulganieva D.I. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of Crohn’s disease in adults (project). *Coloproctology*. 2020;19(2):8–38. (in Russ.) doi: 10.33878/2073–7556–2020–19–2–8–38.
Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Абдулганиева Д. И. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). Колопроктология. 2020;19(2):8–38. doi: 10.33878/2073–7556–2020–19–2–8–38.
- Flynn S. Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *SurgClin North Am*. 2019; 99(6):1051–1062. doi 10.1016/j.suc.2019.08.001.

4. Hodson R. Inflammatory bowel disease. *Nature*. 2016; 540(7634): S97. doi: 10.1038/540s97a.
5. Shah S.C., Itzkowitz S.H. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. *Gastroenterology*. 2022;162(3):715–730. e3. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.035.
6. Mattar M.C., Lough D., Pishvaian M.J., Charabaty A. Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Gastrointest. Cancer Res*. 2011; 4:53–61.
7. Lutgens M.W.M.D. et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm. Bowel Dis*. 2013;19:789–799.
8. Eaden J.A., Abrams K.R., Mayberry J.F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48:526–535.
9. Selinger C.P. et al. Long-term follow-up reveals low incidence of colorectal cancer, but frequent need for resection, among Australian patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2014;12:644–650.
10. Bopanna S., Ananthakrishnan A.N., Kedia S. et al. Risk of colorectal cancer in Asian patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2017;2:269–276.
11. Choi C.H., Rutter M.D., Askari A. et al. Forty-Year Analysis of Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis: An Updated Overview. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(7):1022–1034. doi:10.1038/ajg.2015.65.
12. Bikhava G.R., Livzan M.A., Fedorin M.M. Risk factors for colorectal cancer in IBD patients. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2022;205(9):140–146. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-205–9–140–146.
Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Федорин М.М. Факторы риска колоректального рака у больных ВЗК. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9):140–146. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-205–9–140–146.
13. Frick A., Khare V., Paul G. et al. Overt increase of oxidative stress and dna damage in murine and human colitis and colitis-associated neoplasia. *Mol Cancer Res*. 2018;16:634–642.
14. Wijnands A.M., de Jong M.E., Lutgens M.W.M.D. et al. Prognostic Factors for Advanced Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1584–1598. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.036
15. 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 treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160:1570–1583.
16. Bouguen G., Levesque B.G., Feagan B.G. et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1042–1050.e2.
17. Peyrin-Biroulet L., Sandborn W., Sands B.E. et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1324–1338.
18. Belousova E.A., Abdulganiyeva D.I., Alexeyeva O.P. et al. Social-demographic characteristics, current features and treatment options for inflammatory bowel diseases in Russia. The results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–463. (In Russ.) doi: 10.18786/2072–0505–2018–46–5–445–463.
Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П. и соавт. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):445–463. doi: 10.18786/2072–0505–2018–46–5–445–463.
19. Knyazev O.V., Belousova E.A., Abdulganiyeva D.I. et al. Real practice of drug therapy of moderate and severe forms of inflammatory bowel diseases in Russia, the Republic of Belarus and the Republic of Kazakhstan. Interim results of the INTENT study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(7):443–454. (in Russ.) doi: 10.18786/2072–0505–2021–49–061.
Князев О.В., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И. и соавт. 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):443–454. doi: 10.18786/2072–0505–2021–49–061.
20. Belousova E.A., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., et al. Clinical and demographic characteristics and treatment approaches in patients with inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis) in the Russian Federation. The first results of the analysis of the National Register. *Coloproctology*. 2023;22(1):65–82. (in Russ.) doi: 0.33878/2073–7556–2023–22–1–65–82.
Белоусова Е.А., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И. и соавт. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа Национального Регистра. Колопроктология. 2023;22(1):65–82. doi: 0.33878/2073–7556–2023–22–1–65–82.
21. Uspenskiy Y.P., Ivanov S.V., Fominikh Yu.A., Galagudza M.M. Features of inflammatory bowel diseases in St. Petersburg and peculiarities of basic therapy in the regional healthcare system: cross-sectional study results. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(6):29–39. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-190–6–29–39.
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;190(6):29–39. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-190–6–29–39.