

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-231-11-30-42>

Ранние предикторы развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника: результаты ретроспективного когортного исследования

Успенский Ю.П.¹, Иванов С.В.^{1,2}, Фоминых Ю.А.^{1,2}, Сегаль А.М.¹, Красичков А.С.^{2,3}, Каплун Д.И.³, Сеница А.М.³, Кокорев А.В.¹, Дьячкова Е.И.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)

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина), (ул. Профессора Попова, д. 5Ф, Санкт-Петербург, 197022, Россия)

Для цитирования: Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Сегаль А.М., Красичков А.С., Каплун Д.И., Сеница А.М., Кокорев А.В., Дьячкова Е.И. Ранние предикторы развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника: результаты ретроспективного когортного исследования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(11): 30–42 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-231-11-30-42

✉ **Для переписки:** Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана
Иванов Иванов Сергей Витальевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана;
Сергей доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой
Витальевич Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., доцент; заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой;
ivanov.sv@mail.ru профессор кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана
Сегаль Анастасия Михайловна, ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана
Красичков Александр Сергеевич, доктор технических наук, профессор кафедры радиотехнических систем
Каплун Дмитрий Ильич, кандидат технических наук, доцент кафедры автоматизации и процессов управления
Сеница Александр Михайлович, старший научный сотрудник научно-образовательного центра «Цифровые телекоммуникационные технологии»
Кокорев Артем Владимирович, ординатор кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана
Дьячкова Елизавета Игоревна, студент V курса педиатрического факультета

Резюме

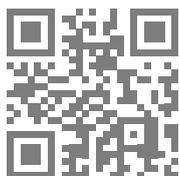
Введение. Язвенный колит и болезнь Крона относятся к категории воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и являются одной из наиболее актуальных проблем гастроэнтерологии во всем мире, в том числе вследствие частого рецидивирования и развития специфических осложнений.

Целью исследования было выявление предикторов развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование, в которое были включены 250 пациентов с язвенным колитом и 266 пациентов с болезнью Крона, наблюдавшихся в городском центре ВЗК Санкт-Петербурга. Оценивались демографические особенности когорты пациентов, клинические характеристики заболевания и используемая терапия. Изучаемым исходом была развитие хронологически первого в анамнезе заболевания жизнеугрожающего осложнения. Анализ данных включал базисные методы статистики, анализ выживаемости Каплана-Майера и регрессию Кокса.

Результаты исследования. Медиана продолжительности наблюдения пациентов от момента установления диагноза составила 2,5 года для язвенного колита и 2 года для болезни Крона. Частота развития жизнеугрожающих осложнений при язвенном колите составила 8,0%, при болезни Крона – 28,2%. При язвенном колите преобладающим жизнеугрожающим осложнением была анемия тяжелой степени, потребовавшая проведения гемотрансфузии, в то время как при болезни Крона наиболее часто помимо анемии тяжелой степени встречались декомпенсированная стриктура кишки и перфорация кишки. Только 59% случаев жизнеугрожающих осложнений ВЗК произошли после установления данного диагноза, в то время как в 29% случаев они развивались в дебюте заболевания и стали причиной установления диагноза ВЗК, а у 12% пациентов даже развитие жизнеугрожающего осложнения ВЗК не стало причиной установления диагноза ВЗК. В результате проведения многофакторного регрессионного анализа Кокса были выявлены независимые факторы (предикторы) развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК: при болезни Крона – терапия только препаратами

EDN: QKEZVT



5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и/или глюкокортикоидами (относительный риск (ОР) 9,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,9–30,5) и непрерывно рецидивирующее или острое течение заболевания (ОР 3,0; 95% ДИ 1,1–8,3), а при язвенном колите – монотерапия препаратами 5-АСК (ОР 28,0; 95% ДИ 2,0–401,0), непрерывно рецидивирующее или острое течение заболевания (ОР 26,2; 95% ДИ 3,2–215,4) и наличие нежизнеугрожающих осложнений в анамнезе (ОР 7,7; 95% ДИ 1,5–39,8).

Заключение. Для предупреждения развития жизнеугрожающих осложнений необходима как своевременная диагностика ВЗК, так и активная специфическая терапия, направленная на достижение и поддержание долгосрочной ремиссии заболевания. Наличие вышеуказанных предикторов развития жизнеугрожающих осложнений язвенного колита и болезни Крона может рассматриваться как основание для усиления терапии ВЗК с использованием иммуносупрессоров, таргетных иммуносупрессоров и генно-инженерных биологических препаратов с учетом персонализированного подхода к терапии пациентов с ВЗК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Early predictors of the life-threatening complications of inflammatory bowel diseases: the retrospective cohort study results

Yu.P. Uspenskiy¹, S.V. Ivanov^{1,2}, Yu.A. Fominykh^{1,2}, A.M. Segal¹, A.S. Krasichkov^{2,3}, D.I. Kaplun³, A.M. Sinitca³, A.V. Kokorev¹, E.I. Dyachkova¹

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)

³ St. Petersburg Electrotechnical University LETI (2F, Professora Popova str., 197022, Russia)

For citation: Uspenskiy Yu.P., Ivanov S.V., Fominykh Yu.A., Segal A.M., Krasichkov A.S., Kaplun D.I., Sinitca A.M., Kokorev A.V., Dyachkova E.I. Early predictors of the life-threatening complications of inflammatory bowel diseases: the retrospective cohort study results. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(11): 30–42. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-231-11-30-42

✉ **Corresponding author:**

Sergei V. Ivanov
ivanov.sv@mail.ru

Yury P. Uspenskiy, Prof, MD, Ph D. 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; associate professor of Department of Propaedeutics of internal diseases with clinic; 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

Anastasia M. Segal¹, assistant of Department of faculty therapy named after Professor V.A. Valdman

Aleksander S. Krasichkov, D.E. Sc., Professor of Department of Radio Engineering Systems; ORCID: 0000–0002–8120–3293

Dmitry I. Kaplun, Ph.D. of Engineering Sciences, Associate professor of Department of Automation and Control Processes; ORCID: 0000–0003–2765–4509

Aleksandr M. Sinitca, Senior Researcher of The Scientific and Educational Center “Digital Telecommunication Technologies; ORCID: 0000–0001–9869–4909

Artem V. Kokorev, resident of Department of faculty therapy named after professor V.A. Valdman

Elizaveta I. Dyachkova, fifth-year student

Summary

Introduction. Ulcerative colitis and Crohn’s disease belong to the inflammatory bowel diseases (IBD) and are one of the most urgent problems of gastroenterology worldwide, including due to frequent recurrence and development of specific complications.

The aim of the study was to identify predictors of the development of life-threatening complications of IBD.

Materials and Methods. A retrospective cohort study was conducted, 250 patients with ulcerative colitis and 266 patients with Crohn’s disease were included, they were observed in the specialized IBD city clinic in St. Petersburg, Russia. Demographic features of the patient’s cohort, clinical characteristics of the disease and the therapy used were assessed. The studied outcome was the development of the chronologically first life-threatening complication in the history of the disease. Data analysis included basic statistical methods, Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression.

Results. The median duration of patient follow-up from the moment of diagnosis was 2.5 years for ulcerative colitis and 2 years for Crohn's disease. The incidence of life-threatening complications in ulcerative colitis was 8.0%, in Crohn's disease – 28.2%. In ulcerative colitis, the predominant life-threatening complication was severe anemia requiring hemotransfusion, whereas in Crohn's disease, complete intestinal stricture and intestinal perforation were the most common complications as a severe anemia. Only 59% of cases of life-threatening complications of IBD occurred after this diagnosis was established, while in 29% of cases they developed at the disease onset and became the reason for the IBD diagnosis, and in 12% of patients even the development of a life-threatening complication did not become the reason for the IBD diagnosis. As a result of multivariate Cox regression analysis, independent factors (predictors) of the development of life-threatening complications of IBD were identified: in Crohn's disease, therapy with 5-aminosalicylic acid (5-ASA) and/or corticoids alone (RR 9.4; 95% CI 2.9–30.5) and a continuously recurrent or acute course of the disease (RR 3.0; 95% CI 1.1–8.3), and for ulcerative colitis, 5-ASA monotherapy (RR 28.0; 95% CI 2.0–401.0), a continuously recurrent or acute course of disease (OR 26.2; 95% CI 3.2–215.4), and a history of non-life-threatening complications (RR 7.7; 95% CI 1.5–39.8).

Conclusion. To prevent the life-threatening complications development, both timely diagnosis of IBD and active specific therapy aimed at achieving and maintaining long-term remission of the disease are necessary. The presence of the above-mentioned predictors of life-threatening complications of ulcerative colitis and Crohn's disease can be considered as a basis for intensification of IBD therapy using immunosuppressors, targeted immunosuppressors and biologics, taking into account a personalized approach to therapy of IBD patients.

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

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к числу которых относятся язвенный колит и болезнь Крона, являются одной из актуальных проблем гастроэнтерологии, так как они дебютируют в молодом трудоспособном возрасте, имеют прогрессирующее течение, характеризуются развитием специфических осложнений, в том числе жизнеугрожающих и требующих инвалидизирующих хирургических вмешательств [1–4].

Этиология ВЗК не установлена, но развиваются они при наличии генетической предрасположенности, дефектов врожденного и приобретенного иммунитета, нарушений со стороны кишечной микрофлоры и в условиях воздействия различных факторов, таких как стрессы, курение, особенности питания и др. Патогенетически при ВЗК наблюдается нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров дендритными клетками, развивается гиперактивация сигнальных провоспалительных путей за счет активации различных субпопуляций Т-лимфоцитов с гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкины 1, 12, 23, 17, молекулы клеточной адгезии), что в конечном итоге приводит к воспалительной лимфоплазмозитарной инфильтрации и деструкции пораженных иммуновоспалительным процессом участков пищеварительного тракта [1, 2].

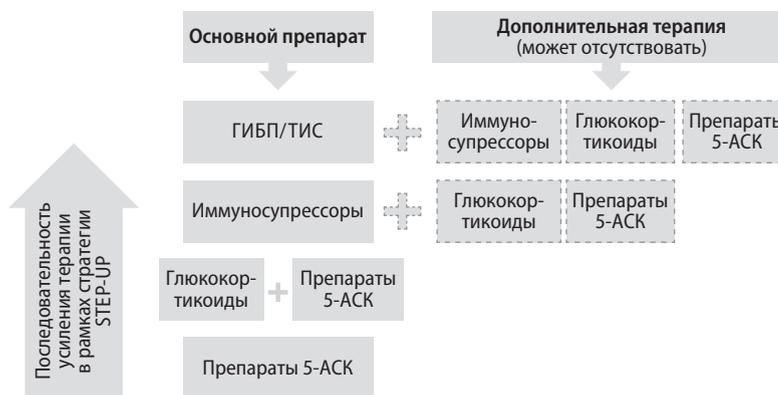
При этом язвенный колит и болезнь Крона существенно различаются патогенетически и клинически: при язвенном колите поражается только толстая кишка и только на уровне слизистой оболочки, в то время как при болезни Крона поражение может охватывать различные участки пищеварительного канала от ротовой полости до прямой кишки, и воспалительный процесс распространяется трансмурально – на всю толщину стенки органа. Именно данное отличие определяет более тяжелое и менее предсказуемое течение болезни Крона по сравнению

с язвенным колитом, а также обширный спектр осложнений болезни Крона, таких как свищеобразование, формирование абсцессов и инфильтратов в брюшной полости, стриктурирование и др. [4, 5]. При этом такие распространенные осложнения, как анемия и недостаточность питания (белково-энергетической недостаточности), характерны как для болезни Крона, так и для язвенного колита [7, 8].

Для оценки течения ВЗК исследователи используют различные взаимодополняющие подходы, но исторически сложилось так, что хирургические вмешательства и необходимость в госпитализации при ВЗК стали наиболее широко используемыми суррогатными характеристиками прогрессирования ВЗК, что связано с простотой их учета и унификации, в том числе в рамках ретроспективного наблюдения, и этот факт объясняет их широкое использование в систематических обзорах исследований с участием когорт пациентов из различных стран [6]. Среди пациентов с болезнью Крона, ретроспективно наблюдавшихся в период до 2010 года, ежегодно госпитализировались 20% пациентов и 50% пациентов подвергались хирургическим вмешательствам [9], при этом вероятность проведения хирургического лечения возрастала при перианальном поражении (относительный риск (ОР) 3,92; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,86–8,67) [10]. При язвенном колите в госпитализации нуждались до 50% пациентов в зависимости от активности течения заболевания, а 5-ти и 10-летний кумулятивный риск проведения колектомии составлял 10–15% [5]. В контексте риска хирургических вмешательств и госпитализаций при болезни Крона в особую группу выделяют пациентов с дебютом заболевания в возрасте после 60 лет: вероятность подвергнуться оперативному лечению через 1 год, 5 и 10 лет от начала заболевания для пациентов с дебютом заболевания в возрасте 70 лет

Рисунок 1. Ранжирование терапии ВЗК в рамках исследования в соответствии со стратегией «СТЕР-UP» с учетом существующей клинической практики.

Figure 1. Ranking of IBD therapies in the study according to the STER-UP strategy, taking into account current clinical practice.



и старше составила 23,3%, 29,8% и 24,2% соответственно, а для пациентов с дебютом заболевания в возрасте 60–69 лет она составила соответственно 17,6%, 27,4% и 30,8% [11]. При этом в отношении язвенного колита данные о связи течения заболевания и возраста его начала противоречивы [12].

Целью терапии ВЗК является достижение глубокой и устойчивой клинико-эндоскопической и гистологической ремиссии, предупреждение развития осложнений и обеспечение высокого качества жизни пациентов [3, 4, 13].

Современная терапия ВЗК предполагает использование различных групп препаратов, к числу которых относятся препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), системные и топические глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон, будесонид), иммуносупрессоры (азатиоприн, метотрексат), а также таргетные иммуносупрессоры (ТИС), к числу которых относятся тофацитиниб и упадацитиниб, и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), к числу которых относятся ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол), селективный кишечный ингибитор интегрина $\alpha 4\beta 7$ (ведолизумаб) и ингибитор интерлейкина 12/23 (устекинумаб). В клинической практике в России используется стратегия подбора препаратов «СТЕР-UP», которая предполагает постепенное усиление терапии от препаратов 5-АСК (при язвенном колите) и глюкокортикоидов в сочетании с иммуносупрессорами (при болезни Крона) к ТИС и ГИБП, которые являются наиболее эффективными, но и наиболее дорогостоящими препаратами в лечении ВЗК [1–4]. При этом в существующей клинической практике разные группы препаратов могут сочетаться друг с другом: назначение препарата «более высокого уровня» не всегда «отменяет» одновременное использование предшествующей линии терапии (рис. 1) [14]. Например, использование азатиоприна на фоне инфликсимаба повышает эффективность такого комбинированного лечения в сравнении с монотерапией инфликсимабом.

Терапия ВЗК проводится дифференцированно в зависимости от активности заболевания. Так, купирование обострения (т.н. «индукция ремиссии») при язвенном колите может проводиться с использованием препаратов 5-АСК, глюкокортикоидов, ТИС и ГИБП, а при болезни Крона – с использованием глюкокортикоидов, ТИС и ГИБП.

Поддержание ремиссии после ее достижения при язвенном колите осуществляется с помощью препаратов 5-АСК, иммуносупрессоров, ТИС и ГИБП, а при болезни Крона – с помощью иммуносупрессоров, ТИС и ГИБП. Соответственно, глюкокортикоиды используются только для купирования обострения, а иммуносупрессоры – только для поддержания ремиссии.

В существующей клинической практике подбор терапии ВЗК персонализирован и основан на оценке эффективности и переносимости групп препаратов, использованных в предшествующих линиях терапии. Например, при выявлении у пациента с болезнью Крона недостаточной эффективности или непереносимости азатиоприна может быть назначен метотрексат, а в случае неэффективности или непереносимости последнего может быть назначен ГИБП или ТИС.

Патогенетически ВЗК имеют свое т.н. «естественное» течение, как правило, приводящее к неуклонному прогрессированию заболевания и развитию осложнений [6], и фактически только назначение адекватной терапии позволяет добиться контроля над течением ВЗК и предупредить развитие осложнений, и прежде всего тех осложнений, которые не только снижают качество жизни пациента, но и несут прямую угрозу его жизни. К категории жизнеугрожающих осложнений ВЗК относятся ассоциированные с ВЗК патологические состояния, потенциально приводящие к летальному исходу в отсутствии активной тактики ведения пациента в случае их развития, в том числе в отсутствие urgentных лечебных мероприятий (например, требующие проведения гемотрансфузии, выполнения резекции перфорированного или полностью стриктурированного участка кишки и т.п.). Соответственно, к данной категории осложнений относятся анемия тяжелой степени, токсическая дилатация и перфорация кишечника, декомпенсированная стриктура кишечника, ВЗК-ассоциированный колоректальный рак, а также сочетание различных осложнений, создающих жизнеугрожающее состояние [8].

Таким образом, предупреждение развития жизнеугрожающих осложнений является одной из целей терапии ВЗК, и выявление клинических предикторов их возможного развития позволит своевременно предупредить их развитие, прежде всего путем усиления терапии в рамках стратегии

«STEPUP». Предикторами агрессивного течения и риска потребности в проведении колэктомии при язвенном колите являются возраст установления диагноза ≤ 40 лет или ≥ 65 лет, распространенное поражение, высокая активность по данным эндоскопии, наличие внекишечных проявлений, ранняя потребность в системных глюкокортикоидах или потребность хотя бы в одном курсе глюкокортикоидов, тяжелое обострение по шкале Truelove-Witts, сверхтяжелая атака с диареей более 10–15 раз в сутки, прогрессирующей анемией, лихорадкой выше 38°C , гипоальбуминемией ≤ 27 г/л, высоким уровнем С-реактивного белка и глубокими обширными язвами слизистой оболочки толстой кишки, повышенные уровни маркеров воспаления, а также отсутствие табакокурения (у курильщиков отмечены более редкие обострения и госпитализации) [1]. При болезни Крона факторами негативного прогноза и риска развития осложнений являются возраст пациента < 40 лет при установлении диагноза (раннее начало заболевания, дебют

в детском возрасте), распространенное поражение кишечника, потребность в назначении системных глюкокортикоидах в дебюте заболевания, наличие периаанальных поражений, глубокие язвы слизистой оболочки по данным эндоскопии, стиктурирующий или пенетрирующий фенотип, вовлечение верхних отделов пищеварительного тракта, курение, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний или внекишечных проявления, а также наличие гранулем [2]. Тем не менее, многие из данных предикторов более тяжелого течения ВЗК очень распространены и вариабельны, и не могут быть рассмотрены в контексте риска развития категории именно жизнеугрожающих осложнений. Также следует отметить широкое внедрение в последние годы ГИБП и ТИС с различными патогенетическими точками воздействия, что существенно изменило прогностические аспекты ВЗК.

Цель данного исследования – выявление предикторов развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование, в которое были включены 516 пациентов с ВЗК, обратившихся в городской центр ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» за период 2020–2023 гг. Сбор исследовательских данных происходил по алгоритму случайной выборки из числа пациентов, обратившихся в учреждение в течение указанного периода времени: у 352-х больных ретроспективные исследовательские данные были получены только на основании электронной медицинской документации из медицинской информационной системы СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», а у 164-х пациентов исследовательские данные были собраны очно в рамках амбулаторного приема или госпитализации.

Проведение исследования было одобрено Локальным Этическим комитетом Елизаветинской больницы (выписка из протокола № 137 от 27.10.2021) в рамках инициативной комплексной темы «Воспалительные заболевания кишечника у взрослых: структура, клинко-патогенетические особенности, эффективность терапевтической тактики, прогнозирование течения». Так как одобрение Локального Этического комитета было получено 27.10.2021, сбор исследовательских данных был начат после указанной даты: в рамках очного амбулаторного приема или госпитализации исследовательская информация была получена уже после указанной даты, а анамнестические сведения о пациентах, обратившихся в учреждение за период до 27.10.2021 включительно, были собраны только на основании имеющейся медицинской документации (извлечение из электронной информационной системы больницы в период после 27.10.2021).

В исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом ВЗК, верифицированным на основании эндоскопических и гистологических данных. Исследовательские данные включали демографические характеристики когорты пациентов, клинические особенности

течения заболевания, назначенную терапию и развитие осложнений, в том числе жизнеугрожающих. Следует подчеркнуть, что в рамках проведенного ретроспективного когортного исследования изучаемой конечной точкой (регистрируемым событием) являлось хронологически первое развившееся в анамнезе пациента жизнеугрожающее осложнение.

При анализе результатов исследования для описания количественных данных использовались медиана и квартили, для описания качественных данных – частоты. Предварительная проверка нормальности распределения количественных переменных проводилась с помощью критериев Шапиро-Улика и Колмогорова-Смирнова. Сравнение частот проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона и его модификаций, сравнение количественных данных проводилось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Однофакторный анализ вероятности развития жизнеугрожающих осложнений проводился с использованием метода Каплана-Майера, сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью лог-рангового критерия и критериев Бреслоу и Тарона-Уэра.

Многомерный статистический анализ проводился с использованием метода пропорциональных рисков Кокса (регрессии Кокса). В рамках данного анализа зависимой переменной исхода являлся факт наступления первого в анамнезе жизнеугрожающего осложнения ВЗК, а независимыми переменными (потенциальными предикторами) были клинические особенности течения заболевания и проводимая в анамнезе терапия ВЗК. В многофакторном регрессионном анализе Кокса определялись независимые факторы риска развития жизнеугрожающих осложнений и проводилась количественная оценка их влияния в виде значения ОР и его 95% ДИ.

Статистический анализ был проведен с использованием пакета программ SPSS, версия 23.0 (SPSS Inc., USA).

Результаты исследования

Характеристика выборки пациентов представлена в табл. 1. Как видно из представленных данных, у пациентов с болезнью Крона диагноз устанавливался в более раннем возрасте, но длительность периода наблюдения пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона была сходной. При болезни Крона, закономерно чаще встречались хроническое непрерывное течение заболевания и хирургическое лечение в анамнезе, так как данный вариант ВЗК характеризуется более тяжелым течением вследствие особенностей патогенеза заболевания. Также ожидаемо выявлены различия в используемой в анамнезе пациентов терапии: при болезни Крона реже использовались ректальные формы препаратов 5-АСК, чаще использовались глюкокортикоиды, иммуносупрессоры и ГИБП/ТИС.

Следует отметить, что хирургическое лечение болезни Крона необязательно является следствием развития жизнеугрожающего осложнения: например, оперативные вмешательства могут проводиться по поводу наружных свищей, парапроктита, или по поводу компенсированных стриктур в период ремиссии заболевания.

Жизнеугрожающие осложнения в изучаемой когорте пациентов развивались в разные временные периоды относительно момента установления диагноза ВЗК (рис. 2).

Обращает на себя внимание, что в когорте пациентов только 59% случаев жизнеугрожающих осложнений ВЗК произошли после установления данного диагноза, в то время как в 29% случаев они развивались в дебюте заболевания и стали причиной установления диагноза ВЗК, а у 12% пациентов даже развитие жизнеугрожающего осложнения ВЗК не стало причиной установления диагноза ВЗК. Статистически значимых различий между язвенным колитом и болезнью Крона в отношении данной

хронологической особенности развития жизнеугрожающих осложнений выявлено не было ($p = 0,510$).

Также следует отметить, что из 75-ти пациентов с болезнью Крона, у которых в анамнезе когда-либо было зарегистрировано развитие жизнеугрожающего осложнения, у 19-ти (25,3%) в дальнейшем жизнеугрожающие осложнения развивались повторно. При язвенном колите, напротив, из 20-ти перенесших жизнеугрожающее состояние пациентов, впоследствии только у одного больного (5,0%) развилось повторное жизнеугрожающее осложнение.

Также при язвенном колите отмечена хронологическая закономерность развития жизнеугрожающих осложнений в период после установления диагноза – 76,9% из них произошли в течение первых двух лет от момента установления диагноза. При болезни Крона, напротив, жизнеугрожающие осложнения развивались в разные периоды от момента установления диагноза без какой-либо хронологической закономерности в рамках периода ретроспективного наблюдения.

Таким образом, в изучаемой ретроспективно когорте пациентов 42,7% случаев жизнеугрожающих осложнений болезни Крона (32 пациента) и 35,0% случаев жизнеугрожающих осложнений язвенного колита (7 пациентов) можно рассматривать как потенциально непредотвратимые, в то время как 57,3% таких случаев при болезни Крона и 65,0% таких случаев при язвенном колите потенциально можно было предотвратить, назначив адекватную терапию ВЗК начиная от момента установления данного диагноза.

В том числе по этой причине существенный интерес представляет оценка структуры жизнеугрожающих осложнений в разрезе варианта ВЗК и потенциальной возможности предотвратить их развитие (рис. 3).

Таблица 1.
Демографическая характеристика когорты пациентов, особенности клинического течения ВЗК и используемая терапия в анамнезе
Table 1.
Demographic characteristics of the cohort, IBD clinical course features and the therapy used

	Язвенный колит	Болезнь Крона	p
Всего, n (%)	250 (48,4)	266 (51,6)	
Пол, n (%)			0,571
мужчины	119 (47,6)	120 (45,1)	
женщины	131 (52,4)	146 (54,9)	
Возраст на момент последнего обращения, лет (Me (Q ₁ ; Q ₃))	40,0 (31,0; 55,0)	34,0 (27,0; 48,0)	<0,001
Возраст, в котором был установлен диагноз ВЗК, лет (Me (Q ₁ ; Q ₃))	33,0 (25,0; 47,0)	28,5 (21,0; 41,0)	<0,001
Длительность наблюдения пациента от момента установления диагноза, нед. (Me (Q ₁ ; Q ₃))	137 (35; 410)	101 (45; 354)	0,381
Локализация поражения кишечника на момент последнего обращения			
При язвенном колите, n (%)			-
проктит	43 (17,2)	-	
левосторонний колит	108 (43,2)	-	
тотальный колит	99 (39,6)	-	
При болезни Крона, n (%)			-
терминальный илеит	-	39 (14,7)	
колит	-	97 (36,5)	
илеоколит	-	118 (44,3)	
другой вариант поражения	-	12 (4,5)	
Вариант течения заболевания, n (%)			0,013
острое	40 (16,0)	32 (12,0)	
хроническое рецидивирующее	176 (70,4)	172 (64,7)	
хроническое непрерывное	35 (23,3)	62 (23,3)	

Таблица 1.
Продолжение
Table 1.
Continuation

	Язвенный колит	Болезнь Крона	p
Нежизнеугрожающие осложнения ВЗК в анамнезе			<0,001
имелись	92 (36,8)	164 (61,7)	
не имелись	158 (63,2)	102 (38,3)	
Жизнеугрожающие осложнения ВЗК в анамнезе			<0,001
имелись	20 (8,0)	75 (28,2)	
не имелись	230 (92,0)	191 (71,8)	
Хирургическое лечение ВЗК в анамнезе			<0,001
проводилось	5 (2,0)	75 (28,2)	
не проводилось	245 (98,0)	191 (71,8)	
Проведение базисной и/или генно-инженерной терапии ВЗК в анамнезе, n (%)			0,618
терапия проводилась	234 (93,6)	246 (92,5)	
терапия не проводилась	16 (6,4)	20 (7,5)	
Пероральные препараты 5-АСК, n (%)			0,385
получал	219 (87,6)	226 (85,0)	
не получал	31 (12,4)	40 (15,0)	
Ректальные препараты 5-АСК, n (%)			<0,001
получал	202 (80,8)	95 (35,7)	
не получал	48 (19,2)	171 (64,3)	
Системные глюкокортикоиды, n (%)			<0,001
получал	81 (32,4)	134 (50,4)	
не получал	169 (67,6)	132 (49,6)	
Топические глюкокортикоиды, n (%)			<0,001
получал	16 (6,4)	58 (21,8)	
не получал	234 (93,6)	208 (78,2)	
Иммуносупрессоры, n (%)			<0,001
получал	32 (12,8)	144 (54,1)	
не получал	218 (87,1)	122 (54,9)	
ГИБП/ТИС, n (%)			<0,001
получал	21 (8,4)	52 (19,5)	
не получал	229 (91,6)	214 (80,5)	

Рисунок 2.

Хронологические особенности развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК относительно момента установления диагноза.

Figure 2.

Chronological features of IBD life-threatening complications development in relation to the time of diagnosis.

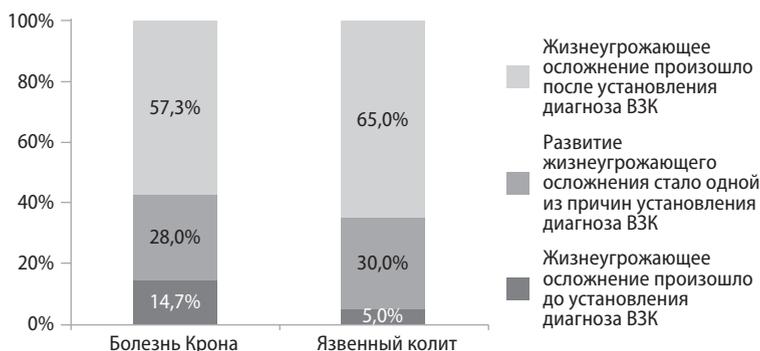


Рисунок 3.

Структура жизнеугрожающих осложнений в разрезе варианта ВЗК и момента установления диагноза.

Figure 3.
Structure of life-threatening complications in terms of IBD type and the time of diagnosis.



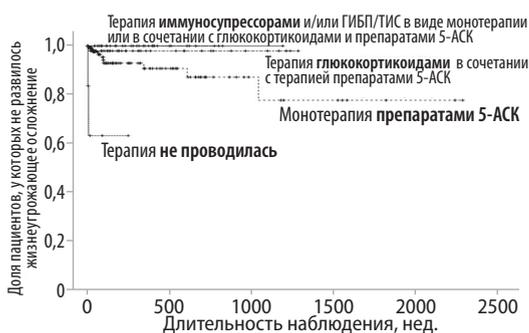
Рисунок 4. Кривые выживаемости Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений болезни Крона на фоне различной терапии.

Figure 4. Kaplan-Meier survival curves in relation to the development of life-threatening complications of Crohn's disease on the background of different therapy.



Рисунок 5. Кривые выживаемости Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений язвенного колита на фоне различной терапии.

Figure 5. Kaplan-Meier survival curves in relation to the development of life-threatening complications of ulcerative colitis on the background of different therapy.



Как видно из представленных данных, при язвенном колите преобладающим жизнеугрожающим осложнением была анемия тяжелой степени, потребовавшая проведения гемотрансфузии, в то время как при болезни Крона наиболее часто помимо анемии тяжелой степени встречались декомпенсированная стриктура кишки и перфорация кишки. Следует отметить, что структура тех жизнеугрожающих осложнений, которые развились уже после установления диагноза ВЗК, существенно не отличалась от структуры жизнеугрожающих осложнений в целом (за исключением того, что в дебюте болезни Крона чаще встречалась перфорация кишечника).

При рассмотрении особенностей структуры жизнеугрожающих осложнений ВЗК, развившихся до установления диагноза или ставших причиной его установления, следует отметить, что из 7-ми пациентов с язвенным колитом у 6-ти имела место анемия тяжелой степени, потребовавшая проведения гемотрансфузии, в то время как в группе болезни Крона из 32-х пациентов у 13-ти имела место перфорация кишки, у 7-ми – декомпенсированная стриктура кишки, и у 6-ти – анемия тяжелой степени, потребовавшая проведения гемотрансфузии.

С позиции оценки потенциальной возможности предотвратить развитие жизнеугрожающих осложнений наибольший интерес представляет влияние медикаментозной терапии на риск их возникновения. С этой точки зрения болезнь Крона и язвенный колит необходимо рассматривать дифференцированно, так как при данных заболеваниях тактика медикаментозного лечения существенно различается. В рамках проведенного анализа терапия группировалась в соответствии с подходом «СТЕР-UP» [1,2,3,4], при котором последовательно назначаются группы препаратов 5-АСК, глюкокортикоиды, иммуносупрессоры и ГИБП/ТИС, в зависимости от эффективности или переносимости предыдущих линий терапии.

Соответственно, терапия пациентов с ВЗК, рассматриваемая в рамках данного когортного исследования, была ранжирована следующим последовательным образом, в соответствии с реальной клинической практикой использования различных групп препаратов (рис. 1):

1. Монотерапия препаратами 5-АСК (пероральными и/или ректальными).
2. Терапия глюкокортикоидами (системными и/или топическими) в сочетании с терапией препаратами 5-АСК.
3. Терапия иммуносупрессорами в виде монотерапии или в сочетании с другими группами препаратов, за исключением ГИБП/ТИС.
4. Терапия ГИБП/ТИС в виде монотерапии или в сочетании с другими группами препаратов.

На рис. 4 представлены кривые выживаемости Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений болезни Крона в подгруппах различной терапии. Как видно из представленных данных, наименьшая вероятность развития жизнеугрожающих осложнений была у тех пациентов, которые получали иммуносупрессоры и ГИБП/ТИС, и, что закономерно, наибольший риск развития жизнеугрожающих осложнений был у тех пациентов, которые не использовали медикаментозную терапию ВЗК.

На рис. 5 представлены кривые выживаемости Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений язвенного колита. В данном случае наибольший риск развития осложнений наблюдался при отсутствии терапии язвенного колита и на фоне монотерапии препаратами 5-АСК. Следует отметить, что в группе терапии иммуносупрессорами и ГИБП/ТИС в изучаемой когорте пациентов с язвенным колитом не произошло ни одного случая жизнеугрожающих осложнений, поэтому кривые выживаемости для терапии иммуносупрессорами и ГИБП/ТИС наслаиваются друг на друга.

Рисунок 6. Кривые выживаемости Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений болезни Крона на фоне терапии иммуносупрессорами/ГИБП/ТИС в сравнении с терапией препаратами 5-АСК/глюкокортикоидами.

Figure 6. Kaplan-Meier survival curves in relation to the development of life-threatening complications of Crohn's disease on the background of therapy with immunosuppressors / biologics / targeted immunosuppressors versus therapy with 5-ASA / glucocorticoids.

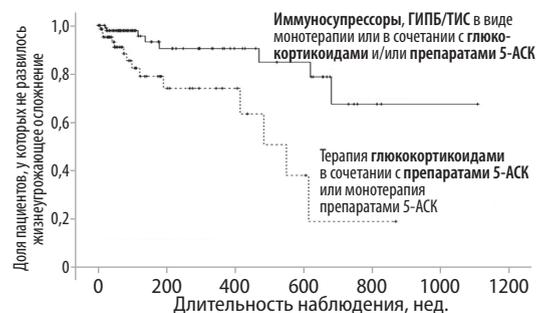
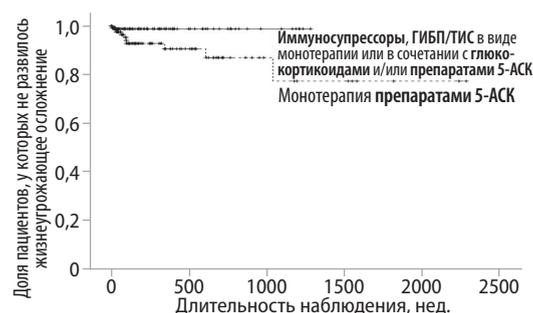


Рисунок 7. Кривые выживаемости Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений язвенного колита на фоне терапии различными группами препаратов в сравнении с монотерапией 5-АСК.

Figure 7. Kaplan-Meier survival curves in relation to the development of life-threatening complications of ulcerative colitis on the background of therapy with different groups of drugs in comparison with 5-ASC monotherapy.



Для углубленного анализа в отношении влияния терапии на риск развития жизнеугрожающих осложнений болезни Крона для последующего сравнения была проведена группировка пациентов, получавших иммуносупрессоры и ГИБП/ТИС, и группировка пациентов, получавших терапию другими группами препаратов (рис. 6). В когорте пациентов с язвенным колитом для сравнения были выделены группа пациентов, получавших иммуносупрессоры и/или ГИБП/ТИС, и группа пациентов, получавших терапию препаратами 5-АСК и/или глюкокортикоидами (рис. 7). Соответственно, из данного раздела анализа были исключены пациенты, не получавшие терапию до развития жизнеугрожающего осложнения.

При болезни Крона сравнение кривых выживаемости Каплана-Майера при использовании двух объединенных групп терапии продемонстрировало

статистически значимые различия между ними согласно расчету всех трех критериев ($p = 0,001$ для лог-рангового критерия, $p = 0,007$ для критерия Бреслоу и $p = 0,002$ для критерия Тарона-Уэра). Таким образом, назначение иммуносупрессоров, ГИБП и ТИС можно рассматривать как фактор, снижающий риск развития жизнеугрожающих осложнений болезни Крона.

В отношении язвенного колита статистически значимые различия между объединенными группами терапии были получены согласно логранговому критерию ($p = 0,028$).

Для количественной оценки независимого влияния проводимой терапии и других факторов на риск развития жизнеугрожающих осложнений болезни Крона и язвенного колита был проведен регрессионный анализ Кокса (табл. 2). В когорте пациентов с болезнью Крона в данный анализ

Таблица 2. Оценка влияния различных факторов на риск развития жизнеугрожающих осложнений болезни Крона и язвенного колита в регрессионном анализе Кокса

Table 2. Assessing the influence of various factors on the risk of developing life-threatening complications of Crohn's disease and ulcerative colitis in Cox regression analysis

Фактор	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Болезнь Крона				
Терапия		0,002		<0,001
5-АСК/глюкокортикоиды	5,69 (1,93; 16,77)		9,37 (2,88; 30,47)	
иммуносупрессоры/ ГИБП/ТИС	референтная категория		референтная категория	
Вариант течения заболевания		0,032		0,033
непрерывно рецидивирующее и острое	2,70 (1,09; 6,67)		3,00 (1,09; 8,25)	
хроническое рецидивирующее	референтная категория		референтная категория	
Наличие нежизнеугрожающих осложнений в анамнезе		0,104		0,120
имелись	2,50 (0,83; 7,58)		2,80 (0,77; 10,27)	
отсутствовали	референтная категория		референтная категория	
Наличие внекишечных проявлений		0,381		0,298
имелись	0,65 (0,25; 1,71)		0,58 (0,21; 1,61)	
отсутствовали	референтная категория		референтная категория	

Таблица 1.
Продолжение
Table 1.
Continuation

Фактор	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Локализация поражения кишечника в дебюте заболевания		0,756		0,861
терминальный илеит	референтная категория		референтная категория	
колит	0,61 (0,17; 2,23)		0,92 (0,18; 4,61)	
илеоколит	0,68 (0,17; 2,73)		1,25 (0,21; 7,33)	
Язвенный колит				
Терапия		0,016		0,014
5-АСК	7,17 (0,92; 56,05)		28,0 (1,95; 401,98)	
глюкокортикоиды/ иммуносупрессоры/ ГИБП/ТИС	референтная категория		референтная категория	
Вариант течения заболевания		<0,001		0,002
непрерывно рецидивирующее и острое	13,96 (4,16; 46,90)		26,15 (3,18; 215,39)	
хроническое рецидивирующее	референтная категория		референтная категория	
Наличие нежизнеугрожающих осложнений в анамнезе		0,030		0,015
имелись	3,45 (1,13; 10,58)		7,66 (1,47; 39,80)	
отсутствовали	референтная категория		референтная категория	
Наличие внекишечных проявлений		0,861		0,211
имелись	0,90 (0,28; 2,93)		0,26 (0,03; 2,15)	
отсутствовали	референтная категория		референтная категория	
Локализация поражения кишечника в дебюте заболевания		0,460		0,732
проктит	референтная категория		референтная категория	
левосторонний колит	0,95 (0,17; 5,26)		0,59 (0,07; 4,59)	
тотальный колит	2,16 (0,39; 11,92)		0,94 (0,86; 1,03)	

включались только пациенты с илеитом, илеоколитом или колитом в дебюте заболевания.

В многофакторную модель все переменные были включены методом форсированного ввода (одновременного включения – метод «Enter»), а в однофакторных моделях каждая переменная включалась в модель как единственный фактор (модель состояла из одного единственного фактора). В модель включались те потенциальные предикторы, которые патогенетически могут оказать влияние на риск развития жизнеугрожающих осложнений. Факторами, кодируемыми качественными переменными, были вариант терапии, наличие внекишечных проявлений, вариант течения заболевания, локализация поражения кишечника в дебюте болезни Крона, наличие нежизнеугрожающих осложнений в анамнезе. Также в модель была включена количественная переменная – возраст, в котором была диагностирована болезнь Крона.

Для количественной переменной ОР не рассчитывался, ее влияние на развитие жизнеугрожающих осложнений не было статистически значимым ни в однофакторной, ни в многофакторной модели.

Таким образом, в результате многофакторного регрессионного анализа Кокса были выявлены два независимых предиктора развития жизнеугрожающих осложнений болезни Крона и язвенного колита, детализировано представленные в табл. 3.

Созданная многофакторная регрессионная модель Кокса позволила получить более точные значения ОР по сравнению с однофакторными моделями для данных предикторов, так как именно многофакторная модель учитывала взаимовлияние всех включенных в нее переменных, что позволило выявить независимые предикторы развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК и количественно оценить степень их влияния на изучаемый исход.

Обсуждение результатов и заключение

Таким образом, при болезни Крона предикторами развития жизнеугрожающих осложнений являются отсутствие терапии иммуносупрессорами, ГИБП/ТИС, а также отсутствие ремиссии продолжительностью хотя бы 6 месяцев, а для язвенного колита – монотерапия препаратами 5-АСК, отсутствие ремиссии продолжительностью хотя бы 6 месяцев и развитие

нежизнеугрожающих осложнений в анамнезе заболевания. При этом при обоих заболеваниях фактор терапии играл решающую роль. С этой точки зрения факт развития жизнеугрожающего осложнения или отсутствие такового может быть рассмотрен как один из критериев эффективности проводимой специфической терапии ВЗК в анамнезе заболевания.

Таблица 3.
Предикторы развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК

Table 3.
Predictors of IBD life-threatening complications development

Вариант ВЗК	Предиктор	Количественная оценка (ОР)	Клиническая интерпретация
Болезнь Крона	Терапия препаратами 5-АСК и/или глюкокортикоидами	9,4	Отсутствие терапии иммуносупрессорами, ГИБП/ТИС повышает риск развития жизнеугрожающих осложнений болезни Крона
	Острое и хроническое непрерывное течение	3,0	Частые обострения или непрерывно продолжающееся обострение заболевания, при котором не удается достичь ремиссии продолжительностью хотя бы 6 месяцев, повышают риск развития жизнеугрожающих осложнений болезни Крона
Язвенный колит	Монотерапия препаратами 5-АСК в анамнезе	28,0	Монотерапия препаратами 5-АСК не позволяет предупредить развитие жизнеугрожающих осложнений язвенного колита
	Острое и хроническое непрерывное течение	26,2	Частые обострения или непрерывно продолжающееся обострение заболевания, при котором не удается достичь ремиссии продолжительностью хотя бы 6 месяцев, повышают риск развития жизнеугрожающих осложнений болезни Крона
	Нежизнеугрожающие осложнения в анамнезе	7,7	Развитие нежизнеугрожающих осложнений в анамнезе повышает риск развития жизнеугрожающего осложнения язвенного колита (в основном касается развития анемии)

Обращает на себя внимание, что значительно число случаев развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК развиваются в дебюте заболевания (43% случаев при болезни Крона и 35% случаев при язвенном колите), и даже развитие такого осложнения не всегда приводило к установлению диагноза ВЗК и началу персонализированной терапии пациента. Пример подобной ситуации, когда несвоевременное установление диагноза болезни Крона привело к череде хирургических осложнений и более чем к десяти оперативным вмешательствам, описан в литературе [15]. Таким образом, своевременное установление диагноза ВЗК, своего рода «ВЗК-настороженность», может рассматриваться как одно из превентивных мероприятий не только в отношении развития неблагоприятного течения и постоянного рецидивирования заболевания, но и в отношении развития жизнеугрожающих осложнений. Например, развитие «необъяснимых» перфорации кишки и свищеобразования или выявление стриктур кишечника должно стать поводом для тщательного обследования на предмет наличия болезни Крона. Следует отметить, что в Санкт-Петербурге ситуация со своевременностью установления диагноза ВЗК является относительно благоприятной: так, согласно результатам опубликованного в 2023 г. исследования, медиана периода от момента развития специфических жалоб до момента установления диагноза ВЗК в течение последних 10-ти лет и более в разные годы составляла от 7 до 12 недель [8].

С другой стороны, предупреждение развития жизнеугрожающих осложнений при уже установленном диагнозе ВЗК может строиться на оценке наличия возможных предикторов неблагоприятного течения, указанных в актуальных клинических рекомендациях [1, 2], хотя они и не являются специфичными в отношении именно развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК, а также тех предикторов, которые были идентифицированы по результатам данного исследования.

Инновационным путем предупреждения развития данной категории осложнений ВЗК можно

считать прогнозирование их развития на основании всего комплекса клинических особенностей течения заболевания и анамнестических данных: подобный инструмент на основании искусственного интеллекта был разработан в 2022–2023 гг. и внедрен в практическое здравоохранение Санкт-Петербурга [16].

Достоверность полученных результатов проведенного ретроспективного когортного исследования обусловлена его дизайном и использованием стандартного и общепринятого для подобных когортных исследований методологического аппарата. Следует отметить, что исследование было проведено на базе городского центра ВЗК Санкт-Петербурга, в котором наблюдаются наиболее тяжелые пациенты с ВЗК [17], что позволило аккумулировать достаточное количество изучаемых исходов заболевания, необходимое для проведения многомерного статистического анализа.

Следует учесть, что подбор терапии пациентам с ВЗК, в первую очередь назначение иммуносупрессоров, ГИБП и ТИС, является достаточно сложной клинической и организационной задачей. Так, использование иммуносупрессоров требует постоянного систематического лабораторного мониторинга возможных побочных эффектов терапии, а к использованию ГИБП и ТИС в рамках стратегии «СТЕР UP» в существующей клинической практике прибегают в случаях неэффективности и непереносимости иммуносупрессоров и/или глюкокортикоидов. Как показывают результаты проведенных в последние годы в Санкт-Петербурге исследований, направленных на изучение региональных особенностей ВЗК [14, 17, 18, 19], популяция пациентов, наблюдающихся в городских центрах ВЗК, имеют существенные отличия от пациентов, наблюдающихся в других медицинских учреждениях Санкт-Петербурга, в первую очередь в отношении проводимой терапии. Так, например, вне центров ВЗК при болезни Крона избыточно часто используются препараты 5-АСК и редко назначаются иммуносупрессоры, а при язвенном колите зачастую игнорируются

ректальные формы 5-АСК. Соответственно, строгое следование клиническим рекомендациям [1, 2] и активное использование последующих за препаратами 5-АСК и глюкокортикоидами линий терапии ВЗК, т.е. назначение иммуносупрессоров, ТИС и ГИБП является способом профилактирования не только рецидивирования заболевания, но и развития жизнеугрожающих осложнений.

Следует отметить, что актуальной и пока еще не решенной задачей ведения пациентов с ВЗК является имплементация в клиническую практику

подхода «TOP DOWN» [1–4], альтернативного широкой применяющейся стратегии «STEP UP», предполагающим раннее назначение ГИБП, которое по результатам проведенных исследований оказывается более эффективным в отношении достижения и длительного поддержания ремиссии ВЗК [20]. Соответственно, наличие предикторов потенциально осложненного течения язвенного колита и болезни Крона, выявленных в результате данного исследования, может рассматриваться как одно из обоснований раннего назначения ГИБП.

Литература | References

- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A. et al. Clinical guidelines. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproctology*. 2023;22(1):10–44. (in Russ.) doi: 10.33878/2073–7556–2023–22–1–10–44.
Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., 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.
- Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I. et al. Clinical guidelines. Crohn’s disease (K50), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10–49. (in Russ.) doi: 10.33878/2073–7556–2023–22–3–10–49.
Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И. и соавт. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(3):10–49. doi: 10.33878/2073–7556–2023–22–3–10–49.
- Raine T., Bonovas S., Burisch J. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn’s and Colitis*. 2022;16(1):2–17. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178.
- Torres J., Bonovas S., Doherty G. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn’s Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn’s and Colitis*. 2020;14(1):4–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180.
- Fumery M., Singh S., Dulai P.S. et al. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:343–356.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.016.
- Le Berre C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Can we change the natural course of inflammatory bowel disease? *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:17562848231163118. doi: 10.1177/1756284823116311.
- Uspenskiy Y.P., Ivanov S.V., Krasichkov A.S. et al. Relationship between undernutrition and anemia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology Insights*. 2023;14(1):27–36. doi: 10.3390/gastroent14010003.
- Uspenskiy Y.P., Ivanov S.V., Fominykh Y.A. et al. Features of the complicated course and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *University Therapeutic Journal*. 2023;5(2):68–83. (in Russ.) doi: 10.56871/UTJ.2023.72.18.006.
Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А. и соавт. Особенности осложненного течения и внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. *University Therapeutic Journal*. 2023;5(2):68–83. doi: 10.56871/UTJ.2023.72.18.006.
- Peyrin-Biroulet L., Loftus E.V., Colombel J.-F. et al. The natural history of adult Crohn’s disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:289–297. doi: 10.1038/ajg.2009.579.
- Zhao M., Lo B.Z.S., Vester-Andersen M.K. et al. A 10-year follow-up study of the natural history of perianal Crohn’s disease in a Danish population-based inception cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:1227–1236. doi: 10.1093/ibd/izy374.
- Fumery M., Pariente B., Sarter H. et al. Natural history of Crohn’s disease in elderly patients diagnosed over the age of 70 years: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22: 1698–1707. doi: 10.1097/MIB.0000000000000821.
- Shi H.Y., Chan F.K.L., Leung W.K. et al. Natural history of elderly-onset ulcerative colitis: results from a territory-wide inflammatory bowel disease registry. *J Crohns Colitis*. 2016;10:176–185. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv194.
- 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. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
- Uspenskiy Y.P., Shabrov A.V., Ivanov S.V. et al. Basic therapy for inflammatory bowel diseases in St. Petersburg, Russia: results of a multicenter study. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2022; 198(2):54–76. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-198–2–64–76.
Успенский Ю.П., Шабров А.В., Иванов С.В. и соавт. Базисная терапия воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге: результаты многоцентрового исследования. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;198(2):54–76. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-198–2–64–76.
- Petrov S.V., Uspenskiy Y.P., Fominykh Y.A. Clinical case of complicated Crohn’s disease: difficulties of diagnosis and treatment. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(3):39–46. (In Russ.) doi: 10.56871/1531.2022.49.85.005.
Петров С.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. и соавт. Клинический случай осложненного течения болезни Крона: трудности диагностики и лечения. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(3):39–46. doi: 10.56871/1531.2022.49.85.005.
- Uspenskiy Y.P., Ivanov S.V., Fominykh Y.A., Narkevich A.N., Segal’ A.M., Grjibovski A.M. Prediction of life-threatening complications of inflammatory bowel disease using neural networks: a practical tool for health care professionals. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;217(9):20–33. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-217–9–20–33.
Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Наркевич А.Н., Сегаль А.М., Гржибовский А.М. Прогнозирование развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника с использованием нейронных сетей: инструменты для практического здравоохранения

- ния. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;217(9):20–33. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-20-33.
17. Uspenskiy Y.P., Petrov S.V., Fominykh Y.A. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in St. Petersburg: experience of the specialized city clinic for inflammatory bowel diseases treatment. *Pharmateca*. 2024;1:32–40. (in Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2024.1.32-40.
- Успенский Ю.П., Петров С.В., Фоминых Ю.А. Клинические особенности язвенного колита и болезни Крона в Санкт-Петербурге: опыт работы городского центра воспалительных заболеваний кишечника. *Фарматека*. 2024;1:32–40. doi: 10.18565/pharmateca.2024.1.32-40.
18. Uspenskiy Y.P., Ivanov S.V., Fominykh Y.A. et al. 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. и соавт. 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.
19. Uspenskiy Y.P., Ivanov S.V., Fominykh Y.A. et al. 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.
- Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А. и соавт. 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.
20. Colombel J.F., Narula N., Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):351–361.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.046.