

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-148-158>



Воспалительные заболевания кишечника: эпидемиология и факторы риска (обзор литературы)

Стамболцян В.Ш., Бакулин И.Г., Асланов Б.И., Кириллова А.А.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ имени И.И. Мечникова» Минздрава России (ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия)

РЕЗЮМЕ

В настоящее время неуклонно растет бремя хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), в том числе аутовоспалительных заболеваний, к которым относятся воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). ВЗК являются хроническими, прогрессирующими, иммунологически опосредованными заболеваниями, которые часто дебютируют в молодом возрасте и характеризуются чередованием периодов обострений и ремиссий. Глобальное распространение ВЗК, вероятно, связано с вестернизацией рациона питания и окружающей среды, что приводит к изменению микробиома кишечника и увеличивает риск заболевания у людей с генетической предрасположенностью. В свете увеличения заболеваемости ВЗК по всему миру, важной задачей является изучение факторов риска для разработки прогностических моделей риска развития ВЗК и различных вариантов течения ЯК и БК и методов борьбы с этими заболеваниями. В данной обзорной статье рассматриваются ключевые аспекты, касающиеся негативных и благоприятных воздействий различных факторов на развитие и течение ВЗК. Приведены данные, демонстрирующие, что курение (ОШ = 1,76; 95% ДИ: 1,40–2,22), ожирение II или III степени (ОШ = 1,86; 95% ДИ: 1,30–2,68 для БК и ОШ = 2,97; 95% ДИ: 1,75–5,17 для ЯК), прием антибиотиков за год до постановки диагноза (ОШ = 1,61; 95% ДИ: 1,26–2,05 при БК и ОШ = 1,20; 95% ДИ: 1,09–1,31 при ЯК), нестероидных противовоспалительных препаратов (ОР = 1,53; 95% ДИ: 1,08–2,16 для БК), каждый дополнительный месяц приема комбинированных оральных контрацептивов (при ЯК на 3,3%; 95% ДИ: 2,1–4,4 и при БК на 6,4%; 95% ДИ: 5,1–7,7), могут не только увеличивать риски обострений ВЗК, но и способствовать развитию данных состояний. Указанные факторы могут усугублять течение уже имеющегося заболевания: например, ожирение повышает частоту госпитализаций при БК (ОШ = 2,35; 95% ДИ: 1,56–3,52) и вероятность резистентности к генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП) (ОШ = 1,6; 95% ДИ: 1,39–1,83). Негативное воздействие могут оказывать диетические факторы, такие как ультра-обработанные продукты (ОР = 1,82; 95% ДИ: 1,22–2,72), кондитерские изделия (≥ 100 г/сутки) (ОР = 2,58; 95% ДИ: 1,44–4,62) увеличивая риск развития ВЗК, а применение транс-жиров может быть связано с тенденцией к увеличению заболеваемости ЯК (ОР = 1,34; 95% ДИ: 0,94–1,92). В качестве факторов, протективно влияющих на течение ВЗК, рассматриваются физическая активность, снижая частоту обострений БК (ОР = 0,72; 95% ДИ: 0,55–0,94) и ЯК (ОР = 0,78; 95% ДИ: 0,54–1,13). Пищевые волокна (24 г/сутки) снижают риск развития БК (ОР = 0,59; 95% ДИ: 0,39–0,90), а большое количество фруктов в рационе снижает вероятность развития ЯК (ОШ = 0,69; 95% ДИ: 0,49–0,96) и БК (ОШ = 0,57; 95% ДИ: 0,44–0,74).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, эпидемиология, факторы риска, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антибактериальные препараты

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ФИНАНСИРОВАНИЕ: Исследование не имело спонсорской поддержки

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Стамболцян В.Ш., Бакулин И.Г., Асланов Б.И., Кириллова А.А. Воспалительные заболевания кишечника: эпидемиология и факторы риска (обзор литературы). Колопроктология. 2024; т. 23, № 4, с. 148–158. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-148-158>

Inflammatory bowel diseases: epidemiology and risk factors (review)

Venera Sh. Stamboltsyan, Igor G. Bakulin, Batyrbek I. Aslanov, Anna A. Kirillova

Mechnikov North-West State Medical University (Kirochnaya st., 41, St. Petersburg, 191015, Russia)

ABSTRACT

The global spread of IBD is likely due to the westernization of the diet and the environment, which leads to changes in the gut microbiome and increases the risk of disease in people with a genetic predisposition. In light of the increasing incidence of IBD worldwide, it is important to evaluate risk factors in order to develop prognostic risk models for IBD and various variants of the course of UC and CD and methods to combat these diseases. This review

article examines key aspects related to the negative and beneficial effects of various factors on the development and course of IBD. The data shows that smoking (OR = 1.76; 95% CI: 1.40–2.22), obesity class II or III (OR = 1.86; 95% CI: 1.30–2.68 for CD and OR = 2.97; 95% CI: 1.75–5.17), taking antibiotics one year before the diagnosis (OR = 1.61; 95% CI: 1.26–2.05 for UC and OR = 1.20; 95% CI: 1.09–1.31 for CD), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (Relative Risk (RR) = 1.53; 95% CI: 1.08–2.16 for UC), combined oral contraceptives (UC by 3.3%; 95% ДИ: 2.1–4.4 and CD by 6.4%; 95% ДИ: 5.1–7.7), can not only increase the risks of exacerbations of IBD, but also contribute to the development of these conditions. These factors can aggravate the course of an existing disease: for example, the frequency of hospitalizations (OR = 2.35; 95% CI: 1.56–3.52) and the probability of resistance to genetically engineered biological drugs (GEBD) (OR = 1.6; 95% CI: 1.39–1.83). Dietary factors such as ultra-processed foods (RR = 1.82; 95% CI: 1.22–2.72), confectionery (≥ 100 g/day) (RR = 2.58; 95% CI: 1.44–4.62) and trans fats (RR = 1.34; 95% CI: 0.94–1.92) can have a negative impact, increasing the risk of developing IBD. Physical activity is considered as factors that have a protective effect on the course of IBD, reducing the frequency of exacerbations (RR = 0.78; 95% CI: 0.54–1.13 for UC and RR = 0.72; 95% CI: 0.55–0.94 for CD). Dietary fiber (24 g/day) reduces the risk of developing CD (RR = 0.59; 95% CI: 0.39–0.90), and a large number of fruits in the diet reduces the risk of developing both UC (OR = 0.69; 95% CI: 0.49–0.96) and CD (OR = 0.57; 95% CI: 0.44–0.74).

KEYWORDS: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, epidemiology, risk factors, combined oral contraceptives (COCs), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antibacterial drugs

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare that there is no conflict of interest

FINANCING: The study had no sponsorship

FOR CITATION: Stamboltsyan V.Sh., Bakulin I.G., Aslanov B.I., Kirillova A.A. Inflammatory bowel diseases: epidemiology and risk factors (review). *Koloproktologia*. 2024;23(4):148–158. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-148-158>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Стамболцян Венера Шаеновна, ФГБОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Пискаревский пр., д. 47, Санкт-Петербург, 195067, Россия; e-mail: Stamboltsyan95@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Stamboltsyan Venera Shaenovna, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov Piskarevsky Ave., 47, St. Petersburg, 195067, Russia; e-mail: Stamboltsyan95@mail.ru

Дата поступления — 01.04.2024

Received — 01.04.2024

После доработки — 26.06.2024

Revised — 26.06.2024

Принято к публикации — 01.11.2024

Accepted for publication — 01.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире эпидемия хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), которые становятся лидирующей причиной смертности и инвалидности в большинстве странах, определяет глобальные приоритеты в сфере охраны здоровья населения. Опыт многих государств, обобщенный ВОЗ, доказывает, что с угрозой ХНИЗ можно эффективно бороться при наличии системы эффективных мер их профилактики. Основными направлениями борьбы с ХНИЗ являются выявление факторов риска, скрининг и лечение ХНИЗ, а также оказание паллиативной помощи [1].

В наше время, несомненно, растет бремя аутовоспалительных заболеваний, также относящихся к ХНИЗ. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), не являются исключением. ВЗК являются хроническими, прогрессирующими, иммунологически опосредованными заболеваниями, которые часто дебютируют в молодом возрасте и характеризуются чередованием периодов обострений и ремиссий [2].

Эпидемиологические данные ВЗК

Согласно статистическим данным, в последние десятилетия наблюдается неуклонный рост

распространенности и заболеваемости ЯК и БК в мире. Так, в настоящее время можно говорить о наибольшей распространенности ВЗК в странах Европы (505 на 100 тыс. и 322 на 100 тыс. для ЯК и БК, соответственно) и Северной Америки (286 на 100 тыс. в США и 319 на 100 тыс. в Канаде, соответственно) [3,4]. Наблюдается рост заболеваемости ВЗК в странах, в которых ранее эпидемиологические показатели (распространенность, заболеваемость) принято было считать как низкие, например, в странах Африки, Азии, Южной Америки (ежегодный прирост новых случаев +11,1% — для БК и +14,9% — для ЯК) [5]. Эпидемиологические регистры, которые существуют в странах с высоким уровнем распространенности и заболеваемости ВЗК, представляют собой важную базу данных, представляющую информацию о частоте, особенностях, региональном распространении, характере развития заболевания, что помогает ориентироваться в профиле больных, исследовать возможные причины и определять факторы риска, влияющие на течение заболевания. В Российской Федерации отсутствует единый статистический регистр пациентов с ВЗК. По предварительным данным, заболеваемость ЯК в РФ оценивается как 4,1 случая на 100 тыс. населения, распространенность составляет от 19,3 до 29,8 случаев на 100 тыс. населения,

для БК — 0,8 и 3,0–4,5 случаев на 100 тыс. населения, соответственно [6]. Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, рост заболеваемости ВЗК в Российской Федерации с 2012 по 2015 гг. составил 31,7% для БК и 20,4% для ЯК [7]. В настоящее время нет точного описания патогенеза БК и ЯК. Генетическая предрасположенность, факторы внешней среды, неадекватный иммунный ответ, нарушенный состав микробиоты кишечника, просветные антигены имеют значение в развитии данных заболеваний [3,4], однако единого ключевого фактора, который можно было бы выявить и повлиять на него, не обнаружено, что затрудняет как лечение, так и профилактику ВЗК.

С учетом роста распространенности и заболеваемости ХНИЗ во всем мире, в том числе ВЗК, важным аспектом борьбы с ними является выявление факторов риска и их профилактика.

Для выяснения причин возникновения и распространения ХНИЗ используется единый метод — эпидемиологический, в основе которого лежит изучение причинно-следственных связей заболеваемости с факторами риска [8]. Термин «фактор риска» применяется к любому явлению, влиянию или воздействию на человека, которое повышает вероятность возникновения у него ХНИЗ. В контексте проблемы здоровья населения анализ факторов риска и полученные данные помогают определить возможность распространения данного заболевания, но не позволяют предсказать состояние здоровья отдельного индивидуума. Знания о факторах риска могут быть использованы для снижения их воздействия на население. В данном обзоре рассматриваются некоторые факторы окружающей среды, которые могут быть ассоциированы с ВЗК, и модификация которых может повлиять на развитие и течение данных заболеваний.

Факторы риска ВЗК

1. Курение

Иллюстрация дихотомии влияния табакокурения на ЯК и БК была доказана многочисленными исследованиями, включая метаанализы. Еще Калкинс Б.М. в своем исследовании (1989) описал значимость активного курения в снижении риска развития ЯК по сравнению с теми, кто не курил или бросил курить [9].

Современные представления подтверждают ранее описанную связь между курением и ЯК: у курящих лиц реже встречается ЯК, а отказ от курения увеличивает вероятность дебюта заболевания. В то же время повторное возобновление курения у пациентов с ЯК не влияет на характер течения заболевания, особенно у лиц со среднетяжелым и тяжелым течением [10]. Что касается БК, метаанализ девяти исследований

показал, что курение связано с неблагоприятными исходами заболевания, включая риски стероидозависимости, развития осложнений (абсцессы, свищи, стриктуры), перианальных поражений, увеличение потребности в оперативном вмешательстве и увеличение риска развития заболевания (ОШ = 1,76; 95% ДИ: 1,40–2,22; $p < 0,001$) [11]. Лица с установленным диагнозом БК, продолжающие курить (независимо от количества сигарет в сутки), требуют более агрессивной терапии с использованием больших доз глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов и биологических фармакоагентов по сравнению с некурящими. При отказе от курения частота обострений, потребность в госпитализации, частота оперативных вмешательств снижаются в 2 раза, также как и риск прогрессирования заболевания в целом [12].

Внекишечные проявления (ВКП) при ВЗК, которые отмечаются по данным различных регистров, в среднем, до 20–25% случаев при ЯК и до 40–45% при БК, ассоциированы с курением [13]. Так, согласно опубликованному исследованию Сиднейской когорты ВЗК с ВКП, периферический артрит чаще встречается у людей с БК, которые курят или курили в анамнезе (17,1% — среди бывших курильщиков, 16,9% — среди курильщиков и 13,1% — среди некурящих), а сам факт курения, по-видимому, увеличивает распространенность внекишечных проявлений с поражением глаз при ЯК ($p = 0,026$) [14].

В опубликованном метаанализе (2008) при сравнении влияния пассивного курения в детском возрасте на развитие и течение БК и защитном эффекте при ЯК статистически значимой связи выявлено не было [15]. Однако результаты последнего японского многоцентрового исследования «случай-контроль» (2019) демонстрируют, что существует зависимость между развитием БК и пассивным курением, которая усиливается с увеличением количества пассивно выкуранных сигарет в день, времени пассивного курения и продолжительности курения (тренд $p = 0,024$, $p = 0,032$, $p = 0,038$, соответственно). Тем самым выдвинуто предположение, что пассивное курение в анамнезе может быть ассоциировано с развитием БК [16].

Пренатальное пассивное курение и риски развития БК оценивались в многоцентровом исследовании Утияма К. и соавт. Хотя не было обнаружено статистически значимой связи, предположительно, пассивное курение матери ассоциировано с увеличенным риском развития болезни Крона у детей (ОШ = 2,09; 95% ДИ: 0,61–7,10). Важно отметить, что при анализе зависимости «доза-реакция» было обнаружено пропорциональное увеличение риска развития болезни Крона у детей при пассивном курении (ОШ = 1,17; 95% ДИ: 1,04–1,31) [17].

В сигаретном дыму содержится более 4500 компонентов, 150 из которых потенциально канцерогенны. Однако неясно, какой конкретный компонент является защитным при ЯК и повреждающим при БК. Как уже выше упоминалось, влияние курения на БК носит дозозависимый характер. В связи с этим отказ от курения может быть осуществлен постепенным уменьшением числа выкуренных сигарет. По этой причине в современных реалиях при оценке курения у пациентов с ВЗК возникает необходимость не только учитывать сам факт курения сигарет, но и последствия таких видов курения, как электронные сигареты, вейпинг и бездымный табак, так как исследования для оценки такого подхода при БК в литературе в настоящее время не описаны.

Помимо табакокурения, существует ряд других факторов риска, негативно влияющих на течение БК, хотя курение является модифицируемым фактором. Несмотря на уменьшение активности ЯК при курении, пациентам рекомендуется отказ от курения после достижения ремиссии болезни, поскольку курение также является доказанным фактором риска развития других ХНИЗ.

2. Лекарственные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты

Пациенты с ВЗК достаточно часто вынуждены принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): помимо распространенных среди населения хронических и острых состояний (головная боль, зубная боль, фибромиалгия, тазовая боль и др.), показанием для приема могут быть ВКП основного заболевания, например, артралгии и артропатии, доля которых среди всех ВКП при ЯК составляет около 80%, а при БК — до 65% (согласно данным Северо-Западного регистра пациентов с ВЗК: 43,5% с БК и 23,2% с ЯК, соответственно) [18]. В литературе имеются данные о негативном воздействии данной группы препаратов не только на течение заболевания, они также рассматриваются как возможный фактор риска развития ВЗК.

При рассмотрении механизма повреждающего действия НПВП обращается внимание на ингибирование данными препаратами активности ферментов циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), что приводит к снижению синтеза простагландина E₂ (ПГЕ₂), обладающего противовоспалительными свойствами. Это, в свою очередь, приводит к нарушению функции слизистого барьера кишечника, повышению кишечной проницаемости, развитию вялотекущего воспаления и риску таких осложнений, как эрозии, язвы, кровотечения, нарушение всасывания белка, формирование стриктур и перфораций [19].

Некоторые факты позволяют рассматривать НПВП как агрессивные факторы, влияющие на течение ВЗК. Так, одно из исследований, опубликованное в 2007 г., показало, что через 9 дней после начала приема НПВП у 17–28% из 209 пациентов с ВЗК отмечалось обострение заболевания [20]. С другой стороны, приводятся данные, что среди пациентов, принимающих селективные НПВП, не было ни одного случая обострения болезни. В метаанализе, проведенном позднее [21], описано увеличение риска обострения БК (ОР = 1,53; 95% ДИ: 1,08–2,16), но не ЯК (ОР = 0,94; 95% ДИ: 0,36–2,42) при приеме НПВП с частотой 5 раз в месяц и более (преимущественно, неселективных). Проведенное ретроспективное исследование «случай-контроль» с оценкой 133149 историй болезни пациентов с длительным анамнезом применения НПВП в связи с сопутствующей патологией показало развитие ЯК у 640 (0,48%), БК — у 847 (0,64%) участников. Кроме того, данное исследование продемонстрировало значительно более высокий риск ЯК и микроскопического колита по сравнению с БК у лиц, длительно употребляющих НПВП [22].

Доступные данные позволяют предполагать, что, несмотря на ограниченные наблюдения, указывающие на возможный повышенный риск обострения ВЗК, рандомизированные контролируемые исследования не показали существенного увеличения вероятности обострений у пациентов, получавших кратковременное лечение селективными ингибиторами ЦОГ-2 [19]. Таким образом, краткосрочное применение НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2 представляется более безопасным и может способствовать снижению риска обострений у пациентов с ВЗК.

Комбинированные оральные контрацептивы

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) широко используются и, согласно некоторым сообщениям, повышают риск БК и ЯК, хотя лежащие в их основе механизмы остаются неясными. В научных исследованиях предложены различные теории о роли эстрогенов в модуляции барьерной функции кишечника, что может увеличивать риск возникновения ВЗК у людей с генетической предрасположенностью [23].

Еще в 1989 г. Королевский колледж врачей общей практики изучал влияние приема этой группы препаратов на риск развития ВЗК. По итогам отмечена тенденция к увеличению риска ВЗК с увеличением продолжительности приема КОК, однако не было выявлено связи между пероральной контрацепцией препаратами, содержащими только прогестагены, и риском ВЗК. Представленные результаты в целом согласуются с гипотезой о том, что эстрогенный компонент контрацепции может «управлять»

патогенезом ВЗК. С 1976 по 1989 гг. проводилось проспективное когортное исследование с участием 117 375 женщин из США (медсестры, у которых ранее не было установленного заболевания ВЗК). В двух больших предполагаемых когортах женщин использование оральных контрацептивов было связано с риском развития БК. Связь между использованием КОК и ЯК наблюдалась только у женщин с курением в анамнезе [24].

В одном из исследований, опубликованных в 2022 г., описаны результаты обсервационного наблюдения: каждый дополнительный месяц приема КОК за год наблюдения увеличивал риск развития ЯК — на 3,3% (95% ДИ: 2,1–4,4) и БК — на 6,4% (95% ДИ: 5,1–7,7). Лекарственные формы, содержащие только прогестаген, не увеличивали риски развития БК (ОШ = 1,09; 95% ДИ: 0,84–1,40), в то время как применение данной группы препаратов было ассоциировано с вероятностью возникновения ЯК (ОШ = 1,35; 95% ДИ: 1,12–1,64) [23].

Стоит принять во внимание необходимость с осторожностью проводить терапию КОК в периоды обострения ВЗК, т.к. оральные контрацептивы в целом увеличивают риск тромбозов в 3 раза, при этом само обострение ВЗК также способствует тромбообразованию [25], что указывает на необходимость выбора других методов контрацепции (инъекционные контрацептивы, внутриматочные устройства и др.). Таким образом, женщины, употребляющие КОК с содержанием эстрогенного компонента, подвержены риску развития ВЗК (хотя этот риск невысок). Необходимы рекомендации для пациентов по ограничению таких препаратов или смене терапии в периоды обострения в рамках профилактики тромботических событий.

Статины

Помимо основной гиполипидемической функции в ряде исследований было показано, что статины обладают иммуномодулирующим и противовоспалительным действием.

В ходе шведского исследования Локхеда П. и соавт. по анализу общенационального регистра терапевтических пациентов стационарного и амбулаторного звена было выявлено, что использование статинов было связано с более низким риском развития БК (ОШ = 0,71; 95% ДИ: 0,63–0,79), но не ЯК (ОШ = 1,03; 95% ДИ: 0,96–1,11) в период наблюдения [26].

В ряде экспериментальных исследований изучены потенциальные положительные эффекты статинов (аторвастатин, симвастатин, правастатин и пр.) на течение ВЗК на различных моделях, таких как колит, вызванный натриевой солью, декстран сульфата и оксалазоном, и илеит, вызванный *Toxoplasma gondii* и др.

На основании данных исследований было подтверждено снижение гистологической активности экспериментально смоделированных ВЗК при применении статинов [27].

В настоящее время продолжают исследования по изучению потенциальных эффектов статинов в рамках профилактики осложнений ВЗК, в т.ч. стриктур и свищей. Jahovic N. с соавт. установили снижение содержания коллагена в стенке кишки на модели TNBS-индуцированного (trinitrobenzene sulfonic acid-колит, индуцированный 2,4,6-тринитробензол-сульфоновой кислотой) колита под действием низких доз симвастатина [28].

Однако клинические исследования, оценивающие эффективность статинов как модифицирующего заболевание и профилактического средства при ВЗК, имеют ограничения и противоречивые результаты. Кроме того, в настоящее время активно изучаются данные о химиопрофилактическом потенциале статинов в отношении колоректального рака, связанного с колитом [29].

Таким образом, имеющихся эпидемиологических данных на сегодняшний день недостаточно для рутинного использования статинов в целях профилактики или лечения ВЗК, что требует проведения дополнительных высококачественных исследований.

Ингибиторы протонной помпы

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — это часто назначаемая в мире группа препаратов, которые используются для лечения как функциональных, так и органических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Несмотря на широкий спектр безопасности данной группы препаратов, наблюдается рост данных, свидетельствующих о возможных нежелательных явлениях при их долгосрочном применении. Описаны такие нежелательные эффекты ИПП, как повышенный риск развития внебольничной пневмонии, переломов, также частое развитие клостридиальной инфекции, что требует особого внимания у пациентов с ВЗК как группы риска [30].

Для более полного понимания возможных рисков развития ВЗК у лиц, принимающих ИПП, в США было проведено поперечное популяционное исследование с 45586150 участниками. Результаты исследования свидетельствуют о повышенной вероятности развития ЯК (ОШ = 2,02; 95% ДИ: 1,98–2,06) и БК (ОШ = 2,79; 95% ДИ: 2,75–2,84) при применении ИПП [31].

В связи с этим, исследователи рекомендуют клиницистам учитывать полученные результаты и рекомендовать ИПП длительными курсами по показаниям, особенно пациентам, которые имеют риски развития аутоиммунных заболеваний.

Антибактериальные препараты

С одной стороны, антибактериальные препараты (прежде всего цiproфлоксацин, метронидазол) входят в стандарты лечения БК и ЯК [3,4]. Есть данные, свидетельствующие о снижении частоты обострений БК при применении антибиотиков в схемах терапии. С другой стороны, в литературе приводятся данные о рисках развития и обострения ВЗК после применения антибактериальных препаратов. Так, наблюдение за пациентами с БК ($n = 1205$) и ЯК ($n = 2230$), которые в течение последних 60 дней принимали хотя бы один антибиотик, показало, что риск обострения ЯК не увеличивался, а для БК отмечено снижение риска обострения на 22% [32].

В пользу рассмотрения антибактериальных препаратов в качестве предиктора развития ВЗК имеются примеры в литературе. Так, в японском исследовании определялся риск применения антибиотиков после развития БК и ЯК. Условный логистический регрессионный анализ показал увеличение ОШ при использовании антибиотиков в 1,61 раз (95% ДИ: 1,26–2,05; $p = 0,0001$) и в 1,20 раз (95% ДИ: 1,09–1,31; $p = 0,0001$) за год до постановки диагноза БК и ЯК, соответственно. Дополнительно проанализирован риск развития ВЗК и применения антибиотиков за 2 года до постановки диагноза, чтобы подтвердить, зависит ли риск от продолжительности периода. ОШ при лечении антибиотиком составила 1,24 (95% ДИ: 0,96–1,60; $p = 0,099$) при БК и 1,22 (95% ДИ: 1,11–1,34; $p < 0,0001$) при ЯК. В этом анализе было установлено, что пенициллин, цефалоспорины, макролиды и хинолоны повышают риск развития БК, при этом тетрациклин, триметоприм/сульфаметоксазолы, аминогликозиды и противогрибковые средства повышают риск ЯК [33].

Популяционное датское исследование, проведенное в период 2000–2018 гг., демонстрирует положительную дозозависимую связь между приемом антибактериальных препаратов и повышенным риском ВЗК, при этом самый высокий риск ВЗК наблюдался среди лиц в возрасте 40 лет и старше. Этот риск увеличивался при кумулятивном воздействии антибиотиков, а также сохранялся в течение 1–2 лет после приема курса [34].

В настоящее время активно изучается взаимосвязь между воздействием антибиотиков как в пренатальном возрасте, так и в младенчестве, и риском развития ВЗК. Результаты шведского исследования, опубликованного в 2019 г., показали повышенный риск развития ВЗК у детей от матерей, принимавших антибиотики во время беременности, по сравнению с контрольной группой населения [35]. Полученные результаты подчеркивают важность осторожного применения антибиотиков во время беременности

и в раннем детстве, а также необходимость дополнительного исследования в этой области. Важно назначение антибактериальной терапии по строгим показаниям и во взрослом возрасте для минимизации рисков развития резистентности микробиоты кишечника к антибиотикам.

3. Алкоголь

Известно, что этанол, вызывая оксидативный стресс, приводит к достоверному увеличению концентрации провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), тем самым повышая проницаемость кишечной стенки. Этот процесс усиливает воспаление в кишечнике и активирует процессы бактериальной транслокации, что ассоциировано с активным течением ВЗК [36].

Результаты одного из проспективных исследований подтверждают увеличение риска обострения уже имеющегося ВЗК при приеме алкоголя. В исследовании оценивали риск обострения при приеме алкоголя у пациентов ($n = 191$) с ремиссией ЯК в течение года. Так, обострение наблюдалось приблизительно у половины пациентов (52%). При этом умеренный прием алкоголя, согласно данному исследованию, не повышал риск обострения (ОШ = 0,80; 95% ДИ: 0,35–1,82), в то время как прием больших доз алкоголя увеличивал вероятность рецидива более чем в два раза (ОШ = 2,71; 95% ДИ: 1,10–6,67) [37]. В исследовании не устанавливалась конкретная «пороговая» доза: в качестве группы с употреблением алкоголя в «больших дозах» подразумевали участников с максимальной суммарной дозой алкоголя, принимаемой в неделю. Встает вопрос о том, приводит ли употребление алкоголя непосредственно к возникновению ВЗК? В 2017 г. стали доступны результаты исследования EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), где впервые проспективно оценивалось влияние алкоголя на риск развития ЯК или БК изначально у здоровых добровольцев. Из 262 451 участников в 6 странах в течение периода наблюдения впервые выявлены 198 случаев ЯК и 84 случая БК. По итогам анализа не было выявлено никаких ассоциаций между какими-либо категориями употребления алкоголя (регулярность употребления, объем употребляемого) и риском развития ЯК или БК (как увеличения, так и снижения вероятности развития заболевания) [38]. В пользу данной теории указывают также результаты метаанализа (2017) имеющихся эпидемиологических исследований (включено 3689 случаев ЯК и 335339 человек в качестве контроля), показавших отсутствие ассоциации между употреблением алкоголя и риском развития ЯК (ОР = 0,95; 95% ДИ: 0,65–1,39) [39].

Однако данные общенационального ретроспективного когортного исследования Тай-Йи Сюй и соавт., включенные в вышеуказанный метаанализ, противоречат этому утверждению: у лиц с хронической алкогольной интоксикацией (пациенты, которые находились в стационаре с установленным диагнозом алкогольной интоксикацией в соответствии с МКБ-10) был повышен риск развития ВЗК в течение 10-летнего периода по сравнению с соответствующими контрольными группами. Риск выявления новых случаев ВЗК был выше в 3,17 раза среди лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, из них для БК — в 4,4 раза, для ЯК — в 2,33 раза [40].

На основании приведенных исследований можно полагать, что взаимосвязь между употреблением алкоголя и риском развития ВЗК неоднозначна. Употребление алкоголя однозначно менее ассоциировано с риском ВЗК, чем другие факторы, такие как курение или прием НПВП.

4. Психосоциальный стресс

Опубликован ряд исследований и получено достаточно данных, свидетельствующих о том, что психологический стресс способствует повышению риска обострений ВЗК и ухудшению их клинического течения. Кроме того, активно изучается роль стресса как фактора, участвующего в патогенезе ВЗК. По имеющимся данным известно, что воздействие стресса приводит к изменению взаимодействия между мозгом и кишечником (ось «мозг-кишечник»), также рассматриваются возможные пути нарушения кишечной микробиоты, иммунологические нарушения, дисфункция блуждающего нерва [41].

При многоцентровом исследовании с участием 20 учреждений с помощью анкетирования исследовалась связь психологического стресса с клиническими параметрами пациентов. Так, 75% пациентов с ВЗК считали, что психологический стресс провоцирует обострения их заболевания. При ретроспективном опросе пациентов у большинства людей тревога впервые проявилась задолго до ВЗК. Проведение психологических консультаций было связано с уменьшением рецидивов в некоторых, но не во всех исследованиях [42].

Исследования, в которых применялась когнитивно-поведенческая терапия, показали наиболее устойчивые положительные результаты. Применение антидепрессантов в ведении пациентов с ВЗК может облегчить хроническую боль в период ремиссии и улучшить качество сна. Антидепрессанты могут быть полезны при лечении ВЗК в рамках снижения активности воспалительного процесса, однако доказательства, подтверждающих этот вывод,

недостаточно, при этом качество доказательств от низкого до умеренного требует дальнейшего изучения [43].

5. Диетические факторы

Рост заболеваемости ВЗК по всему миру позволил предположить роль «западного типа питания» в патогенезе ВЗК, характеризующийся высоким содержанием животного белка, насыщенных жиров, алкоголя, поваренной соли с одновременным снижением потребления клетчатки. Существует ряд механизмов, согласно которым такой тип питания влияет на воспалительный процесс в кишечнике. Обзор 2019 г. показал, что помимо средиземноморской диеты, специфическая углеводная диета, FODMAP диета (с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов), безглютеновая диета, противовоспалительная диета были полезны для улучшения симптомов ВЗК и заживления слизистой оболочки кишечника [44]. По данным проспективного когортного исследования, на основании данных опроса, установлено, что рацион с высокими значениями так называемого индекса эмпирической оценки воспалительного характера питания EDIP (empirical dietary inflammatory pattern), разработанного в 2020 г. и основанного на возможности продуктов в разной степени стимулировать синтез провоспалительных цитокинов (С-реактивный белок — СРБ, ИЛ-6 и TNF-альфа), повышал риск развития БК на 45% [45].

В 2020 г. опубликованы рекомендации Европейского общества парентерального и энтерального питания (ESPEN) по диетотерапии при ВЗК, в которых отметили ряд факторов, снижающих риск ВЗК: употребление пищевых волокон (24 г/сут.) снижало риск развития БК на 41% (95% ДИ: 0,39–0,90), большое количество фруктов снижало вероятность развития ЯК (ОШ = 0,69; 95% ДИ: 0,49–0,96) и БК (ОШ = 0,57; 95% ДИ: 0,44–0,74); большее количество овощей снижало риск ЯК (29%); высокое содержание в рационе омега-3 НЖК снижало риск ЯК (28%), а употребление транс-жиров может быть связано с тенденцией к увеличению заболеваемости ЯК (HR = 1,34; 95% ДИ: 0,94–1,92) [46].

В результате исследования PURE (2021) установлено, что продукты глубокой переработки при их регулярном употреблении повышают в 1,82 раза (95% ДИ: 1,22–2,72), риск развития ВЗК (как для БК, так и для ЯК) при употреблении 5 порций/день и более, в 1,67 раза при употреблении 1–4 порций/день по сравнению с лицами, редко употреблявшими такие продукты. В том же исследовании отмечено, что употребление кондитерских изделий (торты и пирожные) ≥ 100 г/сутки повышало риск

ВЗК в 2,58 раза, а употребление чипсов, попкорна, крекеров ≥ 100 г/сутки вдвое увеличивает риски развития ВЗК по сравнению с употреблением этих продуктов менее 50 г/сутки. Употребление жареной пищи было связано с более высоким риском ВЗК [47].

6. Нутритивный статус

Частота мальнутриции у пациентов с ВЗК колеблется от 20% до 85%. Статус питания является одним из значимых прогностических факторов эффективности лечения инфликсимабом ($p = 0,037$) [48]. Согласно рекомендациям ESPEN, пациенты с БК являются группой риска по мальнутриции и должны быть обследованы для выявления белково-энергетической недостаточности (БЭН) как в момент постановки диагноза, так и в динамике наблюдения [46].

Что касается ожирения, в эпидемиологических исследованиях показано, что ожирение ассоциировано с рядом заболеваний кишечника. Ожирение зачастую обусловлено «западным» образом жизни, который подразумевает недостаточную физическую активность и избыточное потребление калорий из продуктов с высоким содержанием рафинированных зерновых и вредных жиров. Патофизиологический процесс влияния ожирения на воспалительный процесс в организме обусловлен гипертрофией адипоцитов (на фоне ожирения), которое приводит к увеличению синтеза провоспалительных медиаторов воспаления, в том числе ФНО- α [49] и СРБ [50], которые, как известно, применяются в клинической практике в качестве косвенных маркеров контроля активности течения ВЗК. Ожирение также связано с повышенным уровнем специфического маркера воспаления кишечника — фекального кальпротектина [51].

Недавний метаанализ Rahmani J. и соавт. (2019) продемонстрировал, что ожирение — значимый фактор риска БК (ОР = 1,42; 95% ДИ: 1,18–1,71), тогда как для ЯК такая ассоциация не выявлена (ОР = 0,96; 95% ДИ: 0,80–1,14) [52].

Кроме того, имеются данные о взаимосвязи частоты обострений БК (ОШ = 1,86; 95% ДИ: 1,30–2,68; $p < 0,01$) и ЯК (ОШ = 2,97; 95% ДИ: 1,75–5,17; $p < 0,01$), у людей с сопутствующим ожирением II и III степени [59].

В исследовании пациентов с БК перианальные осложнения возникали раньше у пациентов с ожирением. Кроме того, у пациентов с ожирением чаще отмечалось активное течение ВЗК (ОШ = 1,5; 95% ДИ: 1,1–2,1) и требовалась госпитализация (ОШ = 2,35; 95% ДИ: 1,56–3,52) [53], кроме того, есть данные о повышении риска резистентности к генно-инженерным

биологическим препаратам (ГИБП) (ОШ = 1,6; 95% ДИ: 1,39–1,83) при ожирении [60].

Тем не менее, несмотря на эти убедительные данные о взаимосвязи ожирения и БК, эпидемиологические исследования не смогли выявить достоверную связь между ожирением и риском развития ЯК.

8. Физическая активность

В литературе приводятся убедительные данные о том, что у больных ВЗК достоверно снижены по сравнению со здоровыми людьми объем и переносимость физической нагрузки, объем мышечной массы, а также чаще развивается остеопороз [54]. При опросе пациенты в период обострения сообщали о более высоком ограничении физической активности, чем пациенты в стадии ремиссии (80% против 54%, $p = 0,018$). Более высокие уровни физической активности коррелировали с более низким уровнем утомляемости ($p = 0,022$ – $0,046$) [55].

Исследование Jones P. D. (2017), в котором оценивался риск обострения ВЗК через 6 месяцев после начала физических упражнений у 1308 пациентов с БК и 549 лиц с ЯК и неопределенным колитом, продемонстрировало, что более высокий уровень физических упражнений был связан со снижением риска обострения у пациентов с БК (ОР = 0,72; 95% ДИ: 0,55–0,94) и ЯК/ИК (ОР = 0,78; 95% ДИ: 0,54–1,13) [56].

В двух крупных проспективных когортных исследованиях с участием 194 711 женщин, которые предоставили данные о физической активности, риск БК, но не ЯК, был обратно пропорционален физической активности. Абсолютный риск БК и ЯК среди женщин с самым высоким уровнем физической активности составил 6 и 8 событий на 100 000 человеко-лет по сравнению с 16 и 11 событиями на 100 000 человеко-лет среди женщин с самым низким уровнем физической активности, соответственно [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует множество факторов риска, оказывающих как положительное, так и отрицательное влияние на развитие и течение ВЗК. Доказано, что курение является подтвержденным фактором осложненного течения БК, однако остается неясным, какие конкретные компоненты табачного дыма могут иметь защитное действие при ЯК и негативное при БК. Применение различных фармакологических агентов, таких как КОК, НПВП, ИПП могут рассматриваться как факторы риска развития и обострения ВЗК, в то время как статины могут обладать протективным влиянием на ВЗК. Большинство экспертов указывают на необходимость осторожного и рационального

применения антибиотиков в период беременности и в детском возрасте, однако подчеркивается необходимость проведения дополнительных исследований в данной области.

Глобальная тенденция к «западному образу жизни» играет значительную роль в качестве факторов риска ВЗК. Потребление глубоко переработанных продуктов, высокое содержание в рационе жирных кислот и их подклассов (ненасыщенные жирные кислоты, мононенасыщенные жирные кислоты, омега-6-полиненасыщенные жирные кислоты) ассоциировано с повышением риска развития ВЗК, в то время как потребление омега-3 жирных кислот и клетчатки снижают риски развития и могут рассматриваться как методы профилактики ВЗК.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Сбор и обработка материалов: *Стамболцян В.Ш., Кириллова А.А.*

Написание текста: *Стамболцян В.Ш.*

Редактирование: *Бакулин И.Г., Асланов Б.И.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Collection and processing of the material: *Venera Sh. Stamboltzsyann, Anna A. Kirillova*

Writing of the text: *Venera Sh. Stamboltzsyann*

Editing: *Igor G. Bakulin, Batyrbek I. Aslanov*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. «Мониторинг факторов риска хронических не инфекционных заболеваний в практическом здравоохранении». Методические рекомендации, 10.01.2013 г. / Monitoring of risk factors for chronic non-communicable diseases in practical health care. Methodological recommendations, 10.01.2013. (In Russ.).
2. Inflammatory Bowel Disease. World Gastroenterology Organization. Официальный интернет-портал правовой информации. Режим доступа: URL: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines>. Дата обращения: 08.2015.
3. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., и соавт. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колoproктология*. 2023;22(1):10–44. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44) / Shelygin Y.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A., et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10–44. (In Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44)
4. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., и соавт. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колoproктология*. 2023;22(3):10–49. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49) / Shelygin Y.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I., et al. Clinical recommendations. Crohn's Disease (K50), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10–49. (In Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49)
5. Сотрудники GBD 2017 по воспалительным заболеваниям кишечника. Глобальное, региональное и национальное бремя воспалительных заболеваний кишечника в 195 странах и территориях, 1990–2017 гг.: систематический анализ для исследования глобального бремени болезней, 2017 г. *Ланцет. Гастроэнтерология и Гепатология*. 2020;5(1):17–30. doi: [10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4) / GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Стамболцян Венера Шаеновна — аспирант 1-го года обучения по специальностям эпидемиология, внутренние болезни, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург; ORCID 0000-0002-0134-8856

Бакулин Игорь Геннадьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург; ORCID 0000-0002-6151-2021

Асланов Батырбек Исмаилович — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург; ORCID 0000-0002-6890-8096

Кириллова Анна Александровна — студент ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург; ORCID 0009-0004-4213-5963

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Venera Sh. Stamboltzsyann — 0000-0002-0134-8856

Igor G. Bakulin — 0000-0002-6151-2021

Batyrbek I. Aslanov — 0000-0002-6890-8096

Anna A. Kirillova — 0009-0004-4213-5963

Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet. Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):17–30. (In Russ.). doi: [10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4)

6. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., и соавт. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):66–73. doi: [10.17116/dokgastro2020902166](https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902166) / Knyazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V., et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Current state of problem (review). *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2020;9(2):66–73. (In Russ.). doi: [10.17116/dokgastro2020902166](https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902166)

7. Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/234_1 (дата обращения: 25.04.2022) / Ministry of Health of the Russian Federation. Official site URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/234_1 (25.04.2022). (In Russ.).

8. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х. Эпидемиология: учебник. Санкт-Петербург: Фолиант. 2008; 747 с. / Zueva L.P., Yafaev R.H. Epidemiology: textbook. St. Petersburg: Foliant, 2008; 747 p. (In Russ.).

9. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1989 Dec;34(12):1841–54. doi: [10.1007/BF01536701](https://doi.org/10.1007/BF01536701) PMID: 2598752

10. Nishikawa A, Tanaka K, Miyake Y, et al. Japan Ulcerative Colitis Study Group. Active and passive smoking and risk of ulcerative

- colitis: A case-control study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Apr;37(4):653–659. doi: [10.1111/jgh.15745](#) Epub 2021 Dec 13. PMID: 34845747
11. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006 Nov;81(11):1462–71. doi: [10.4065/81.11.1462](#) Erratum in: *Mayo Clin Proc*. 2007 Jul;82(7):890. PMID: 17120402.
 12. To N, Gracie DJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(5):549–561. doi: [10.1111/apt.13511](#)
 13. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118–1132. doi: [10.1053/j.gastro.2021.07.042](#)
 14. Roberts H, Rai SN, Pan J, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease and the influence of smoking. *Digestion*. 2014;90(2):122–9. doi: [10.1159/000363228](#) Epub 2014 Oct 1. PMID: 25277851.
 15. Jones DT, Osterman MT, Bewtra M, et al. Passive smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008 Sep;103(9):2382–93. doi: [10.1111/j.1572-0241.2008.01999.x](#) PMID: 18844625; PMCID: PMC2714986
 16. Kondo K, Ohfuchi S, Watanabe K, et al. The association between environmental factors and the development of Crohn's disease with focusing on passive smoking: A multicenter case-control study in Japan. *PLoS One*. 2019 Jun 7;14(6):e0216429. doi: [10.1371/journal.pone.0216429](#) PMID: 31173593; PMCID: PMC6555502
 17. Uchiyama K, Haruyama Y, Shiraishi H, et al. Association between Passive Smoking from the Mother and Pediatric Crohn's Disease: A Japanese Multicenter Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 23;17(8):2926. doi: [10.3390/ijerph17082926](#) PMID: 32340304; PMCID: PMC7215613
 18. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Северо-Западный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: достижения и уроки. *Колопроктология*. 2022;21(1):37–49. doi: [10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49](#) / Bakulin I.G., Skalkinskaya M.I., Skazyvaeva E.V. North-Western register of patients with inflammatory bowel diseases: achievements and lessons learned. *Koloproktologia*. 2022;21(1):37–49. (In Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49](#)
 19. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynson J, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(2):203–211. doi: [10.1016/j.cgh.2005.12.002](#)
 20. Takeuchi K, Hatazawa R, Tanigami M, et al. Role of endogenous nitric oxide (NO) and NO synthases in healing of indomethacin-induced intestinal ulcers in rats. *Life Sci*. 2007;80(4):329–336. doi: [10.1016/j.lfs.2006.09.016](#)
 21. Moninuola OO, Milligan W, Lochhead P, et al. Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(11):1428–1439. doi: [10.1111/apt.14606](#)
 22. Haider M, Ahmed FS, Nadeem M, et al. Chronic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Its Association With Microscopic Colitis and Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Case Control Study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2021 Oct 116():416–417. doi: [10.14309/01.ajg.0000777076.99515.8b](#)
 23. Pasvol TJ, Bloom S, Segal AW, et al. Use of contraceptives and risk of inflammatory bowel disease: a nested case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(3):318–326. doi: [10.1111/apt.16647](#)
 24. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013 Aug;62(8):1153–9. doi: [10.1136/gutjnl-2012-302362](#) Epub 2012 May 22. PMID: 22619368; PMCID: PMC3465475
 25. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, et al. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc*. 1986;61:140–45. doi: [10.1016/S0025-6196\(12\)65200-8](#)
 26. Lochhead P, Khalili H, Sachs MC, et al. Association Between Statin Use and Inflammatory Bowel Diseases: Results from a Swedish, Nationwide, Population-based Case-control Study. *J Crohns Colitis*. 2021 May 4;15(5):757–765. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjaa235](#) PMID: 33216873; PMCID: PMC8247597
 27. Bifulco M, Ciaglia E. Statins for inflammatory bowel disease: Can off-label drug help it. *Eur J Intern Med*. 2017;38:e23. doi: [10.1016/j.ejim.2016.11.008](#)
 28. Jahovic N, Gedik N, Ercan F, et al. Effects of statins on experimental colitis in normocholesterolemic rats. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(8):954–962. doi: [10.1080/00365520600554444](#)
 29. Dobrzycka M, Spychalski P, Łachiniński AJ, et al. Statins and Colorectal Cancer — A Systematic Review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(4):255–262. doi: [10.1055/a-0668-5692](#)
 30. Скалинская М.И., Сказываева Е.В., Бакулин И.Г., и соавт. Применение ингибиторов протонной помпы на фоне применения ГКС у пациентов с ВЗК: дань традициям в гастроэнтерологии или необходимость? *Фарматека*. 2018;9:89–95. doi: [10.18565/pharmateca.2018.9.89-94](#) / Skalkinskaya M.I., Skazyvaeva E.V., Bakulin I.G., et al. Application of proton pump inhibitors against the background of use of GCSs in patients with IBDs: tribute to tradition in gastroenterology or necessity? *Pharmateca*. 2018;9:89–95. (In Russ.). doi: [10.18565/pharmateca.2018.9.89-94](#)
 31. Onwuzo S, Boustany A, Khaled Abou Zeid H, et al. Prevalence and Risk Factors Associated With Inflammatory Bowel Disease in Patients Using Proton-Pump Inhibitors: A Population-Based Study. *Cureus*. 2023 Jan 23;15(1):e34088. doi: [10.7759/cureus.34088](#) PMID: 36843811; PMCID: PMC9945919
 32. Abera FN, Brensinger CM, Bilker WB, et al. Antibiotic use and the risk of flare of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(5):459–465. doi: [10.1016/s1542-3565\(05\)00020-0](#)
 33. Shimodaira Y, Watanabe K, Iijima K. The risk of antibiotics and enterocolitis for the development of inflammatory bowel disease: a Japanese administrative database analysis. 2022. doi: [10.1038/s41598-022-11646-2](#)
 34. Faye AS, Allin KH, Iversen AT, et al. Antibiotic use as a risk factor for inflammatory bowel disease across the ages: a population-based cohort study. *Gut Published Online First*. 2023 Jan 09. doi: [10.1136/gutjnl-2022-327845](#)
 35. Örtqvist AK, Lundholm C, Halfvarson J, et al. Fetal and early life antibiotics exposure and very early onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gut*. 2019;68(2):218–225. doi: [10.1136/gutjnl-2017-314352](#)
 36. White BA, Ramos GP, Kane S. The Impact of Alcohol in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2022 Mar 2;28(3):466–473. doi: [10.1093/ibd/izab089](#) PMID: 33988227
 37. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut*. 2004 Oct;53(10):1479–1484. doi: [10.1136/gut.2003.024828](#) PMID: 15361498; PMCID: PMC1774231
 38. Bergmann MM, Hernandez V, Bernigau W, et al. No association of alcohol use and the risk of ulcerative colitis or Crohn's disease: data from a European Prospective cohort study (EPIC). *Eur J Clin Nutr*. 2017 Apr;71(4):512–518. doi: [10.1038/ejcn.2016.271](#) Epub 2017 Jan 25. Erratum in: *Eur J Clin Nutr*. 2017 Apr;71(4):566. PMID: 28120853
 39. Nie JY, Zhao Q. Beverage consumption and risk of ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(49):e9070. doi: [10.1097/MD.0000000000009070](#)
 40. Hsu TY, Shih HM, Wang YC, et al. Effect of Alcoholic Intoxication on the Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Retrospective

- Cohort Study. *PLoS One*. 2016 Nov 1;11(11):e0165411. doi: [10.1371/journal.pone.0165411](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165411) PMID: 27802288; PMCID: PMC5089729
41. Бакулин И.Г., Стамболцян В.Ш., Оганезова И.А. Нарушения психоэмоционального статуса у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: распространенность, патогенез и возможности терапии. *Российский семейный врач*. 2023;27(2):23–31. doi: [10.17816/RFD321284](https://doi.org/10.17816/RFD321284) / Bakulin I.G., Stamboltzian V.S., Oganezova I.A. Psychoemotional disorders of patients with inflammatory bowel diseases: prevalence, pathogenesis and treatment options. *Russian Family Doctor*. 2023;27(2):23–31. (In Russ.). doi: [10.17816/RFD321284](https://doi.org/10.17816/RFD321284)
 42. Araki M, Shinzaki S, Yamada T, et al. Psychologic stress and disease activity in patients with inflammatory bowel disease: A multicenter cross-sectional study. *PLoS One*. 2020 May 26;15(5):e0233365. doi: [10.1371/journal.pone.0233365](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233365) PMID: 32453762; PMCID: PMC7250441
 43. Paulides E, Boukema I, van der Woude CJ, et al. The Effect of Psychotherapy on Quality of Life in IBD Patients: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(5):711–724. doi: [10.1093/ibd/izaa144](https://doi.org/10.1093/ibd/izaa144)
 44. Weber AT, Shah ND, Sauk J, et al. Popular Diet Trends for Inflammatory Bowel Diseases: Claims and Evidence. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019;17(4):564–576. doi: [10.1007/s11938-019-00248-z](https://doi.org/10.1007/s11938-019-00248-z)
 45. Lo CH, Lochhead P, Khalili H, et al. Dietary Inflammatory Potential and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;159(3):873–883.e1. doi: [10.1053/j.gastro.2020.05.011](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.011)
 46. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2017;36(2):321–347. doi: [10.1016/j.clnu.2016.12.027](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.12.027)
 47. Narula N, Wong ECL, Dehghan M, et al. Association of ultra-processed food intake with risk of inflammatory bowel disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2021 Jul 14;374:n1554. doi: [10.1136/bmj.n1554](https://doi.org/10.1136/bmj.n1554)
 48. Sumi R, Nakajima K, Iijima H, et al. Influence of nutritional status on the therapeutic effect of infliximab in patients with Crohn's disease. *Surg Today*. 2016;46(8):922–929. doi: [10.1007/s00595-015-1257-5](https://doi.org/10.1007/s00595-015-1257-5)
 49. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95(5):2409–2415. doi: [10.1172/JCI117936](https://doi.org/10.1172/JCI117936)
 50. Greenfield JR, Samaras K, Jenkins AB, et al. Obesity is an important determinant of baseline serum C-reactive protein concentration in monozygotic twins, independent of genetic influences. *Circulation*. 2004;109(24):3022–3028. doi: [10.1161/01.CIR.0000130640.77501.79](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000130640.77501.79)
 51. Poullis A, Foster R, Shetty A, et al. Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin: a link between lifestyle factors and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(2):279–284. doi: [10.1158/1055-9965.epi-03-0160](https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-03-0160)
 52. Rahmani J, Kord-Varkaneh H, Hekmatdoost A, et al. Body mass index and risk of inflammatory bowel disease: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *Obes Rev*. 2019;20(9):1312–1320. doi: [10.1111/obr.12875](https://doi.org/10.1111/obr.12875)
 53. Blain A, Cattani S, Beaugier L, et al. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr*. 2002;21(1):51–57. doi: [10.1054/clnu.2001.0503](https://doi.org/10.1054/clnu.2001.0503)
 54. Костюкевич С.В., Бакулин И.Г. Физические упражнения как эффективная адъювантная терапия при ремиссии воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы). *Колопроктология*. 2024;23(1):152–161. doi: [10.33878/2073-7556-2024-23-1-152-161](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-152-161) / Kostyukovich S.V., Bakulin I.G. Physical exercises as an effective adjuvant therapy of IBD in remission (review). *Koloproktologia*. 2024;23(1):152–161. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2024-23-1-152-161](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-152-161)
 55. Fagan G, Osborne H, Schultz M. Physical Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cross-Sectional Study. *Inflamm Intest Dis*. 2021 May;6(2):61–69. doi: [10.1159/000511212](https://doi.org/10.1159/000511212) Epub 2021 Feb 24. PMID: 34124177; PMCID: PMC8160568.
 56. Jones PD, Kappelman MD, Martin CF, et al. Exercise decreases risk of future active disease in patients with inflammatory bowel disease in remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 May;21(5):1063–71. doi: [10.1097/MIB.0000000000000333](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000333) PMID: 25723616; PMCID: PMC4402239
 57. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ*. 2013 Nov 14;347:f6633. doi: [10.1136/bmj.f6633](https://doi.org/10.1136/bmj.f6633)
 58. Wanner M, Martin BW, Autenrieth CS, et al. Associations between domains of physical activity, sitting time, and different measures of overweight and obesity. *Prev Med Rep*. 2016 Jan 29;3:177–184. doi: [10.1016/j.pmedr.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2016.01.007)
 59. Jain A, Nguyen NH, Proudfoot JA, et al. Impact of Obesity on Disease Activity and Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) in Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol*. 2019 Apr;114(4):630–639. doi: [10.14309/ajg.0000000000000197](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000197)
 60. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 May 17;13(5):e0195123. doi: [10.1371/journal.pone.0195123](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195123)