

А.И. Хавкин^{1, 2}, А.А. Пермякова³, М.О. Цепилова³, А.В. Каплина⁴, С.И. Ситкин^{4, 5}, А.Н. Сурков^{6, 7}, С.Д. Гетманов⁷

¹ НИКИ детства, Мытищи, Российская Федерация

² НИУ «БелГУ», Белгород, Российская Федерация

³ СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁷ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Современные представления о воспалительных заболеваниях кишечника у детей с очень ранним и ранним началом

Контактная информация:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии НИКИ детства Минздрава Московской области, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России
Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62, тел.: +7 (499) 237-02-23, e-mail: gastropedclin@gmail.com

Статья поступила: 01.04.2024, принята к печати: 16.06.2024

На сегодняшний день актуальной проблемой детской гастроэнтерологии является изучение воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом (ВЗК-ОРН), которые имеют уникальные генетические, клинические, иммунологические, морфологические, лабораторные признаки. Считается, что ВЗК-ОРН зачастую является моногенным заболеванием, особенно в сочетании с врожденными дефектами иммунитета, что приводит к трудностям диагностики и лечения этой патологии. Несмотря на это, систематизация сведений о данной группе нозологических форм ВЗК практически не проводится. В статье представлен обзор имеющейся информации об этиологических факторах, вариантах течения и возможностях терапии ВЗК-ОРН.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника с ранним началом, воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом, болезнь Крона, язвенный колит, недифференцированный колит, некротизирующий энтероколит

Для цитирования: Хавкин А.И., Пермякова А.А., Цепилова М.О., Каплина А.В., Ситкин С.И., Сурков А.Н., Гетманов С.Д. Современные представления о воспалительных заболеваниях кишечника у детей с очень ранним и ранним началом. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(3):145–151. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2768>

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие в себя язвенный колит (ЯК), болезнь Крона (БК) и недифференцируемый (неопределенный, неуточненный) колит, представляют собой группу патологических состояний, в основе развития которых лежит совокупность патологических вариантов различных генов и негативного влияния факторов окружающей среды, что приводит к нарушению регуляции иммунного ответа на комменсальные или патогенные микроорганизмы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Среди этой гетерогенной группы особо следует выделить пациентов с очень ранним началом ВЗК (ВЗК-ОРН), у которых может наблюдаться иной фенотип заболевания, включающий в себя обширное поражение толстой кишки и более тяжелое течение, чем у детей старшего возраста и взрослых [2].

ВЗК развиваются в любом возрасте, но чаще дебютируют до 30 лет, основной пик заболеваемости приходится на 14–24 года, второй, меньший, отмечается в 50–70 лет, однако в этой группе могут выявляться случаи ишемического колита, не имеющего отношения к ВЗК [1, 2].

Заболеваемость и распространенность ВЗК в педиатрической когорте пациентов продолжает расти, в том числе и в очень раннем возрасте. Хотя ВЗК с ранним началом остаются относительно редкими и встречаются примерно в 6–15% случаев у детей младше 6 лет, а на первом году жизни — еще реже [3].

В структуре ВЗК-ОРН чаще диагностируют ЯК (от 35 до 59%) по сравнению с детьми старше 6 лет и взрослыми, у которых более распространена БК (55 до 60%). В свою очередь, БК у пациентов с ранним ВЗК верифицируют примерно в 30–35% случаев. Поскольку ВЗК с ранним началом нередко протекают с обширным поражением толстой кишки, а при панколите весьма затруднительно дифференцировать ЯК от БК, в таких случаях устанавливают диагноз «неопределенный колит», который, однако, чаще выявляют у детей старше 6 лет (от 11 до 22%) по сравнению с ВЗК-ОРН (от 4 до 10%) [4].

КЛАССИФИКАЦИЯ ВЗК С ОЧЕНЬ РАНЫМ НАЧАЛОМ

Согласно Парижской классификации, к ВЗК-ОРН относят подгруппу пациентов, у которых заболевание

диагностировано в возрасте до 6 лет. Внутри этой когорты отдельно выделяют ВЗК с инфантильным началом, если диагноз установлен до 2 лет, и с неонатальным началом, если диагноз верифицирован в возрасте до 28 сут жизни. Раннее начало ВЗК (ВЗК-Р) устанавливается у детей в возрасте до 10 лет. С 10-летнего возраста принято говорить о классических вариантах ВЗК [5, 6].

КИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

ВЗК с ранним началом характеризуются тяжелым агрессивным прогрессирующим течением и слабой реакцией на большинство традиционных методов лечения. К наиболее частым проявлениям заболевания относят гемоколит (93%), диарею (78%) и абдоминальный болевой синдром (52%). Напротив, перианальные поражения, такие как трещины заднего прохода, крупные гипертрофированные анальные бахромки (т.н. “elephant ears” — от англ. «слоновьи уши») и свищи, встречаются реже и обычно связаны с моногенной, более тяжело протекающей формой заболевания [7, 8]. При вовлечении в процесс верхних отделов ЖКТ у некоторых пациентов могут отмечаться жалобы на диспепсию, тошноту и рвоту [9, 10].

Локализация поражения часто зависит от генетической предрасположенности. Так, L.V. Collen и соавт. показали, что у пациентов с моногенным заболеванием чаще наблюдалось преимущественное поражение толстой кишки, тогда как илеит в большей степени встречался в немонотонной группе больных. Аналогичная картина наблюдалась в отношении стриктурирующих и пенетрирующих форм БК, а также поражения верхних отделов ЖКТ. Напротив, перианальная и орофациальная формы у пациентов с моногенным заболеванием выявлялись гораздо реже: 1,4 и 0,5% случаев соответственно [11].

ВНЕКИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Внекишечные симптомы могут включать в себя перемежающуюся лихорадку, артрит, артралгии, увеит, кожные высыпания, фолликулит, отставание в росте. Кроме того,

описаны проявления недостаточности питания: периферические отеки ввиду гипоальбуминемии, ангулярный хейлит на фоне дефицита железа и витаминов, а также перианальные и периорифициальные высыпания, напоминающие энтеропатический акродерматит [1].

При ВЗК-ОРН чаще, чем у более старшей возрастной группы, наблюдается узловатая эритема (4% против 2%), гангренозная пиодермия (2 и 1%), артрит (20 и 7%), спондилоартропатия (5 и 1%), увеит (4 и 2%). В то же время первичный склерозирующий холангит у детей до 6 лет встречается реже, чем в более старшем возрасте (2% против 15%) [12, 13].

Дополнительные симптомы, которые могут позволить заподозрить моногенную этиологию ВЗК-ОРН, включают в себя дисморфические черты лица, гепатомегалию и/или спленомегалию, буллезный эпидермолиз, атопический дерматит, гиперкератоз, альбинизм и др. [11].

Доказано, что на развитие некоторых внекишечных проявлений ВЗК оказывают влияние дефекты иммунной системы. Так, основными событиями иммунопатогенеза при развитии первичного склерозирующего холангита или спондилоартрита считают миграцию иммунных клеток из лимфоидных структур кишечника в печень и синовиальную жидкость, соответственно, презентацию холангито- и артритогенных структур и активацию иммунного воспаления в желчных протоках и синовио. В патологический процесс вовлекается сходный спектр провоспалительных цитокинов. На указанные особенности значительное влияние оказывают аллели главного комплекса гистосовместимости [12].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В первую очередь следует исключить более распространенные варианты патологии, имеющие сходную с ВЗК симптоматику, например непереносимость белка коровьего молока или другие формы пищевой аллергии, инфекционные заболевания, целиакию, недостаточность питания и др. [1, 2].

Anatoly I. Khavkin^{1, 2}, Anastasiya A. Permyakova³, Mariya O. Tsepilova³, Aleksandra V. Kaplina⁴, Stanislav I. Sitkin^{4, 5}, Andrey N. Surkov^{6, 7}, Stanislav D. Getmanov⁷

¹ Research and Clinical Institute for Children, Mytishchi, Russian Federation

² Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁷ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Modern View on Very Early Onset and Early Onset Inflammatory Bowel Diseases in Children

Nowadays, an urgent problem of pediatric gastroenterology is the study of inflammatory bowel diseases with very early onset (VEO-IBD), which have unique genetic, clinical, immunological, morphological, and laboratory signs. Early VEO-IBD is usually considered as monogenic disease, especially in combination with congenital immune defects, which leads to difficulties in diagnosis and management this pathology. Despite this, systematization of information about this group of nosological forms of IBD is practically not carried out. This article presents a review of the available information on etiological factors, course variants, and therapeutic options for VEO-IBD.

Keywords: early onset inflammatory bowel disease, very early onset inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, indeterminate colitis, necrotizing enterocolitis

For citation: Khavkin Anatoly I., Permyakova Anastasiya A., Tsepilova Mariya O., Kaplina Aleksandra V., Sitkin Stanislav I., Surkov Andrey N., Getmanov Stanislav D. Modern View on Very Early Onset and Early Onset Inflammatory Bowel Diseases in Children. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(3):145–151. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2768>

Также необходимо дифференцировать ВЗК и от диарей невоспалительной этиологии. К ним относятся различные врожденные дефекты кишечного транспорта, такие как специфическая мальабсорбция углеводов, нарушения ассимиляции белков, жиров, аминокислот, витаминов, электролитов. В отличие от невоспалительных диарей, ВЗК чаще проявляется в виде кровавой диареи. Кроме того, положительные маркеры воспаления в крови и кале могут помочь отличить ВЗК-ОРН от заболеваний невоспалительной этиологии [1].

Следует подчеркнуть, что некоторые редкие заболевания могут маскироваться под ВЗК с ранним началом — например, эозинофильный энтероколит, хроническая гранулематозная болезнь, системные иммунопатологические процессы и состояния после трансплантации органов и гемопоэтических клеток (например, реакция «трансплантат против хозяина», цитомегаловирусный или лекарственный колит) [14].

Среди аутоиммунных состояний, с которыми также нужно проводить дифференциальную диагностику, необходимо выделить аутоиммунную энтеропатию — достаточно редкое заболевание, характеризующееся тяжелой диареей и иммуноопосредованным повреждением слизистой оболочки кишечника. Диагноз может быть верифицирован на основании выявления антител против энтероцитов или бокаловидных клеток в сыворотке крови [12].

Дифференциальная диагностика между БК и ЯК затруднена в связи с отсутствием четких разграничений в клинической картине заболеваний, а иногда и по протяженности поражения кишечника. Также у детей с ВЗК-ОРН определение титров антител к сахаромицетам (ASCA) и антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) в сыворотке крови и фекального кальпротектина (до 18 мес он повышается и у здоровых детей) обладает низкой специфичностью, и в этих случаях может быть установлен диагноз «неопределенный колит» [14].

Еще одно заболевание, представляющее интерес как с точки зрения некой общности патогенеза, так и с позиции дифференциальной диагностики с ВЗК, — некротизирующий (некротический) энтероколит (НЭК) [15]. НЭК развивается, как правило, у недоношенных новорожденных (реже — у новорожденных с критическими врожденными пороками сердца) и характеризуется тяжелым течением с высокой летальностью, достигающей 30–40% [16, 17]. Хотя подробное описание сходства и различий между НЭК и ВЗК выходит за рамки настоящей статьи и требует отдельного рассмотрения, авторы разделяют мнение D.J. Наскам и соавт., что представление о НЭК как о варианте ВЗК, наблюдаемом у недоношенных детей, является ошибочным, и, несмотря на схожие клинические особенности этих заболеваний, каждое из них представляет собой уникальное состояние [18].

ДИАГНОСТИКА

Для комплексного обследования пациентов с ВЗК-ОРН необходим междисциплинарный подход с участием врача-гастроэнтеролога, врача-патологоанатома, врача-аллерголога-иммунолога, врача-генетика и др. У детей с подозрением на ВЗК в первую очередь следует исключить кишечные инфекции. Необходимо выполнить лабораторные исследования, включая общий анализ крови, исследование сывороточных маркеров воспаления, концентраций альбумина, печеночных трансаминаз, гамма-глутамилтрансферазы, а также определение фекального кальпротектина и бактериологический анализ кала [19, 20].

В настоящее время существующие диагностические панели, оценивающие методом проточной цитометрии популяции Т-, В-лимфоцитов и NK-клеток, а также содержание иммуноглобулинов в сыворотке, позволяют выявить классические дефекты адаптивного иммуните-

та [21]. Специфические нарушения могут быть обнаружены с помощью оценки метаболизма нейтрофилов и респираторного взрыва, различных молекулярно-генетических панелей (например, X-сцепленные иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия и энтеропатия — IPEX-синдром) или определения цитокинового профиля [1, 3].

Эндоскопия верхних отделов ЖКТ и колоноскопия с гистологическим исследованием полученных биоптатов слизистой оболочки являются основными диагностическими методами, выполняемыми при подозрении на ВЗК. Для большинства пациентов также требуется уточнить, вовлечена ли в процесс тонкая кишка, что возможно выполнить с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографической энтерографии [19].

Гистологическая диагностика ВЗК основывается на выявлении определенных патологических признаков [12], включающих в себя воспалительные изменения слизистой оболочки ЖКТ, наличие криптита, крипт-абсцессов, гранулем, аномалии архитектоники крипт (деформация, ветвление, атрофия), эпителиальные нарушения (истощение муцина, метаплазия), а также активных процессов регенерации. Следует отметить, что результаты микроморфологического исследования в популяции субъектов с ВЗК-ОРН и моногенными ВЗК часто неспецифичны, хотя наличие апоптоза и тяжелых хронических изменений архитектоники должно вызывать подозрение на моногенную природу заболевания [11]. Одним из относительно специфических признаков ВЗК-ОРН по сравнению с ВЗК у более старших детей и взрослых принято считать эозинофильную инфильтрацию в криптах. С другой стороны, обнаружение эозинофилов в биоптате может привести к гипердиагностике аллергии или эозинофильного гастроэнтерита [22]. Гистологические изменения тонкой кишки при ВЗК-ОРН гораздо менее изучены, однако имеются сообщения о том, что суб- и атрофия ворсин может быть специфическим признаком примерно у 20% детей [22].

Тщательная оценка генетического профиля имеет решающее значение, особенно при ВЗК с неонатальным и инфантильным началом, поскольку доля пациентов с ВЗК-ОРН, в основе которого лежит моногенная этиология, достигает 20% [3]. Доказано, что за возникновение моногенных форм ВЗК у детей могут отвечать более 50 различных генов. Передовым методом идентификации патологических вариантов, вызывающих заболевание, в настоящее время является секвенирование нового поколения (целевые панели генов, секвенирование всего генома или экзона). В попытке идентифицировать новые гены и патологические их варианты, которые приводят к развитию соответствующей патологии, все чаще проводятся многоцентровые исследования, например International Early Onset Paediatrics IBD Cohort Study (NEOPICS, Канада) и проект «100 000 геномов» (Великобритания), нацеленные на более эффективное выявление пациентов с ВЗК-ОРН [22, 23].

Существуют сертифицированные генетические панели Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) для идентификации ВЗК-ОРН, позволяющие исследовать большое количество генов, патологические аллели в которых являются идентифицированной причиной развития ВЗК-ОРН [1].

Альтернативной методикой является проведение секвенирования следующего поколения (полногеномного или полноэкзомного). При выполнении исследования любые соответствующие результаты должны быть подтверждены CLIA, прежде чем будут переданы семье [24, 25].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Одной из наиболее важных особенностей ВЗК с ранним началом является зависимость от большого количе-

ства генетических вариаций. Учеными было проведено крупное исследование, в ходе которого выявлено, что отягощенный семейный анамнез в 25–30% случаев служит причиной возникновения ВЗК у потомков [1].

Ряд исследователей сообщают о преобладании моногенной этиологии в основе ВЗК-ОРН [5]. Однако J. Ouahed и соавт. [1], а также L. Шарпу и соавт. [26] опровергают данное утверждение. В своих исследованиях ученые обнаружили, что патологические аллели, связанные с ВЗК-ОРН, наблюдаются лишь у 3% детей младше 2 лет [1], моногенные ВЗК составляют всего 7,8% от ВЗК-ОРН [1, 26].

Стоит отметить, что многие из выявленных в настоящее время моногенных форм раннего ВЗК связаны с первичными иммунодефицитами (ПИД), в связи с чем таким пациентам необходимо проводить тщательное иммунологическое обследование для выявления возможных врожденных ошибок иммунитета. Особые группы риска составляют пациенты, имеющие в анамнезе:

- ≥ 4 случаев инфекционных отитов в год;
- ≥ 2 случаев тяжелых инфекций носовых пазух в год;
- ≥ 2 мес антибиотикотерапии без эффекта или с незначительным эффектом;
- ≥ 2 случаев пневмоний в год.

Кроме того, такие проявления, как недостаточная прибавка массы тела или задержка роста, рецидивирующие глубокие абсцессы кожи или внутренних органов, кандидоз ротовой полости, грибковое поражение кожи или отягощенный семейный анамнез, могут служить признаками ПИД [27].

На сегодняшний день моногенные заболевания можно разделить на следующие группы:

- 1) дефекты эпителиального барьера;
- 2) дефекты системы фагоцитоза;
- 3) дефекты Т- и В-клеточного звена;
- 4) дефекты Т-регуляторных клеток и передачи сигналов;
- 5) гипервоспалительные и аутовоспалительные состояния.

Моногенные дефекты нарушают кишечный иммунный гомеостаз через ряд механизмов. Это снижение барьерных функций эпителия и бактериального клиренса, склонность к неконтролируемому воспалению и аутоиммунному воспалению вследствие усиления активации Т- и В-лимфоцитов, а также нарушения контроля и иммунологической регуляции через регуляторные Т-клетки и др. [27].

Также мутации с потерей функции в лиганде и рецепторе интерлейкина-10 (IL-10) могут вызывать широкий спектр ВЗК-подобных заболеваний [28]. O.F. Beser и соавт. продемонстрировали данную взаимосвязь [29]. У 17 пациентов с диагнозом ВЗК-ОРН были выявлены патологические варианты гена IL-10. Оказалось, что у них имеется отягощенная наследственность по случаям ВЗК. Исследователи также установили более тяжелое течение и слабый ответ на терапию у пациентов с ВЗК-ОРН [30, 31].

A. Watson и соавт. рассмотрели взаимосвязь полиморфизма гена *NOD2* с повышенным риском развития ВЗК-ОРН. В исследование было включено 2 группы больных: 10 пациентов с ВЗК-ОРН с полиморфизмами гена *NOD2* (*NOD2+*), кодирующего белок, участвующий в регуляции воспалительных процессов в организме, и 16 пациентов с ВЗК-ОРН без патологических вариантов в *NOD2* или любых других генах восприимчивости к ВЗК-ОРН. В итоге в группе *NOD2+* был выявлен фенотип, подобный БК, с нарушением линейного роста и артропатиями. Однако эти результаты должны быть подтверждены в более крупных когортах [32].

ВЗК с ранним началом также характеризуется патологическими вариантами гена *CTLA4*, кодирующего один из регуляторных белков, обеспечивающих контроль над развитием иммунного ответа. Недавно открыта новая мутация Y60C, которая влияет на свертываемость белка и его

структурную стабильность. Кроме того, она вызывает нарушение димеризации CTLA-4 и связывания CD80. У носителей Y60C ВЗК могут протекать бессимптомно, а также в крайне тяжелой форме. S. Zeissig и соавт. провели исследование, в ходе которого у носителей гена была выявлена патологически повышенная пролиферация Т-клеток [33]. Данный процесс ассоциирован с нарушением регуляции активации Т-клеток. Авторы считают, что варианты *CTLA4* приводят к развитию новой формы раннего начала БК, связанной с системным аутоиммунитетом [33].

Тетратрикопептидный повторяющийся домен 7A (*TTCT7A*) также влияет на возникновение тяжелых форм инфантильных ВЗК. Он кодирует белок, который способствует адекватной работе клеточного цикла, играет важную роль в построении шаперонов или каркасных белков, а также ответственен за дифференцировку и поляризацию эпителиальных клеток ЖКТ. Недавние исследования продемонстрировали появление множественной атрезии кишечника, возникшей в результате патологических аллелей *TTCT7A* [33].

Дефект ядерного фактора активированных Т-клеток 5 (*NFAT5*), кодирующего фактор транскрипции, ответственный за экспрессию генов, приводит к гиперосмолярности и гиперосмотическому стрессу в толстой кишке, вызывая ее воспаление. При ВЗК с ранним началом определяется повышенная осмолярность фекального содержимого в толстой кишке, что положительно коррелирует с тяжестью заболевания [34].

Дефекты в гене, кодирующем каспазу рекрутингового домена, *CARD9* могут являться предикторами развития раннего ВЗК, когда нарушается сигнал молекулы-адаптера для запуска активации NF- κ B и участия в передаче сигналов апоптоза. Кроме того, данный ген играет важную роль в модуляции врожденных иммунных реакций на внутриклеточные патогены (вирусные, бактериальные и грибковые) [34].

ЛЕЧЕНИЕ

Установлено, что дети, у которых ВЗК диагностировано до достижения 6-летнего возраста, нуждались в меньшем количестве медицинских процедур и реже подвергались хирургическим вмешательствам, чем дети, у которых диагноз был верифицирован в возрасте 10 лет и старше [2]. В литературе описаны возможности лечения ВЗК-ОРН с применением кортикостероидов, генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в качестве терапии и индукции ремиссии у пациентов с ВЗК-ОРН и ВЗК-Р [26].

Существуют и другие варианты лечения, зависящие от конкретного затронутого гена. Так, например, у пациентов с ВЗК-ОРН и дефицитом передачи сигналов рецепторами IL-10 эффективность показала трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток [29]. Также этот вид лечения применяется при таких моногенных причинах ВЗК-ОРН, как мутации генов, вызывающие хроническую гранулематозную болезнь и IPEX-синдром. С другой стороны, хотя трансплантация гемопоэтических стволовых клеток устраняет иммунный дефект, она не способна влиять на эпителиальные нарушения кишечника и, следовательно, не может улучшить течение процесса в кишке [1].

Также при дефиците IL-10 применяется трансплантация пуповинной крови. Однако у пациентов с X-сцепленной рецессивной эктодермальной дисплазией с иммунодефицитом к такому методу следует прибегать с осторожностью. По мнению некоторых авторов, детям с наличием противопоказаний к трансплантации или же находящимся в тяжелом состоянии, можно рекомендовать анакинру — антагонист рецепторов IL-1. Также было показано, что

блокирование IL-1 эффективно у пациентов с дефицитом мевалонаткиназы. На экспериментальном этапе это привело к заметному клиническому, эндоскопическому и гистологическому улучшению у части детей. Прекращение передачи сигналов IL-10 приводит к воспалению кишечника за счет повышенной продукции IL-1 клетками врожденного иммунитета, что в дальнейшем сопровождается активацией CD4⁺ Т-клеток. В соответствии с этим авторы сделали вывод о благоприятном воздействии агентов, блокирующих передачу сигналов IL-1, на течение ВЗК, вызванное дефицитом рецепторов IL-10 [35].

При дефиците CTLA4 и «липолисахарид-чувствительного и похожего на бежевый якорного белка» (LRBA) предлагается использовать абатацепт — растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена антигена-4-цитотоксических Т-лимфоцитов, связанного с модифицированным Fc-фрагментом IgG1 человека. Абатацепт селективно модулирует ключевой костимулирующий сигнал, необходимый для полной активации Т-лимфоцитов (FOXP3⁺ Т-регуляторных клеток), экспрессирующих CD28, фьюжн-белок. Активированные Т-лимфоциты играют важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Для полной активации Т-лимфоцитов требуется 2 сигнала от антигенпрезентирующих клеток: первый — для распознавания специфического антигена рецепторами Т-клеток (сигнал 1); второй (неспецифический) костимулирующий сигнал предполагает связывание молекул CD80 и CD86 на поверхности антигенпрезентирующих клеток с рецептором CD28 на поверхности Т-лимфоцитов (сигнал 2). Абатацепт специфически связывается с CD80 и CD86, селективно ингибируя этот путь. Установлено, что абатацепт в большей степени влияет на ответ неактивированных (наивных) Т-лимфоцитов, чем Т-лимфоцитов памяти [35].

Абатацепт является представителем таргетной терапии при дефиците LRBA, характеризующимся очень низкой экспрессией CTLA4 и сопровождающимся энтеропатией и другими системными проявлениями. Однако информация о значительном улучшении состояния пациентов с ВЗК-ОРН отсутствует ввиду ограниченного количества исследований [35].

Еще одним возможным препаратом при дефиците CTLA4 является ведолизумаб. Он представляет собой кишечнотканеспецифическое моноклональное антитело против $\alpha 4\beta 7$ интегрин, предотвращающее миграцию Т-клеток в ткань толстой кишки, вследствие чего уменьшается выраженность воспаления кишечника. Исследования препарата проводились в основном у взрослых, и соответственно, ведолизумаб не рекомендован в качестве средства первой линии при ВЗК с ранним началом. Однако по мнению А.Е. Levine и соавт., ведолизумаб безопасен и эффективен при недифференцированном ВЗК-ОРН с частотой клинического ответа 56% к четвертому введению [21].

Ингибиторы кальциневрина, к которым относятся циклоспорин А и такролимус, подавляют транскрипции генов IL-2, TNF- α и интерферона- γ (INF- γ) в Т-клетках и могут использоваться для индукции ремиссии при ВЗК у детей с резистентностью к стероидам. Однако исследования не дали однозначных результатов. В обзоре пациентов с дефицитом XIAP, получавших такролимус, было обнаружено, что более половины больных были рефрактерны к лечению комбинацией кортикостероидов и такролимуса, а также циклоспорином и азатиоприном [36]. Данные результаты нуждаются в дополнительном подтверждении в крупномасштабных исследованиях.

Ряд исследований демонстрируют несостоятельность стандартных методов лечения ВЗК-ОРН, особенно у пациентов до года. В стандартную терапию входят такие препараты, как 5-аминосалициловая кислота, иммуномодуля-

торы (6-меркаптопурин, азатиоприн, метотрексат), а также антитела против TNF. Было высказано предположение об эффективности приема антибиотиков у пациентов данной возрастной группы [37].

При недифференцированном ВЗК и раннем ВЗК широко используются препараты анти-TNF- α . С помощью инфликсимаба достигается высокий процент ремиссии к 10-й нед лечения. Однако в течение первого года терапии многим пациентам может потребоваться повышение терапевтической дозы препарата в связи с отсутствием ответа на терапию. У детей младшего возраста отмечается повышенный клиренс, что также является показанием для применения увеличенной дозы препарата. Следует проводить мониторинг терапевтического уровня препарата, чтобы следить за выработкой антител к инфликсимабу, что может привести к потере ответа на терапию [21].

Иммуномодуляторы азатиоприн и метотрексат часто используются в качестве монотерапии или в комбинации с биологическими препаратами для лечения раннего ВЗК. Азатиоприн останавливает развитие иммунных клеток в связи с блокировкой синтеза пуринов. Действие метотрексата сводится к ингибированию синтеза пуринов и пиримидинов [38]. В связи с применением больших доз препарата существует риск гепатотоксичности и недостаточности костного мозга. У маленьких детей с ВЗК-ОРН, которые нуждаются в повышенных дозах метотрексата, существует риск развития гепатоспленической Т-клеточной лимфомы с возможным летальным исходом при длительном применении. В связи с этими данными иммуномодуляторы не рекомендованы к применению сроком более двух лет [6, 39–41].

Кроме вышеперечисленных методов лечения, в литературе упоминается также о трансплантации фекальной микробиоты пациенту от донора. В исследованиях сообщается о достижении ремиссии заболевания через неделю после выполненной трансплантации, а через 3 мес анализ фекалий показал, что кишечная флора пациента идентична таковой в фекалиях донора, что говорит о восстановлении микробиоты. Такие результаты свидетельствуют о перспективности использования данного метода в будущем [42].

ПРОГНОЗ

Дебют ВЗК в возрасте до 6 лет ассоциирован с более высокой частотой назначения иммуномодулирующей терапии и, как следствие, длительной иммуносупрессией. В случае длительно текущего заболевания повышается риск развития онкологических процессов в связи с особенностями терапии и неполным купированием воспалительного процесса в кишке. Наиболее часто у детей развиваются лимфомы, колоректальный рак, а также рак кожи [43–45]. Некоторые исследования демонстрируют взаимосвязь развития онкологических патологий с длительной комбинированной терапией препаратами анти-TNF- α и тиопуринами. В литературе представлены противоречивые данные относительно связи возраста дебюта ВЗК и смертности, однако смертность среди пациентов с ранней манифестацией ВЗК достоверно выше, чем среди пожилых пациентов [8, 46–48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ВЗК с ранним началом имеет тяжелое течение с характерными только для этой группы нозологических форм проявлениями, на которые следует обратить внимание. Для комплексного обследования этих пациентов необходим междисциплинарный подход. Тема требует дальнейшего изучения в крупных когортах.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

А.Н. Сурков — чтение лекций для компаний «ПиТиСи Терапьютикс», ООО «Свикс Биофарма», «Санофи», «Астразенека», АО «Отисифарм», ООО «Опелла Хелскеа», «Леовит».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Andrey N. Surkov — lecturing for pharmaceutical companies PTC Therapeutics, Swix BioPharma, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, OTCPharm, Opella Healthcare, Leovit.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — концепция статьи, анализ литературы, редактирование.

А.А. Пермякова — поиск источников, перевод, участие в обсуждении.

М.О. Цепилова — поиск источников, перевод, участие в обсуждении.

А.В. Каплина — анализ литературы, перевод, участие в обсуждении.

С.И. Ситкин — анализ данных, обсуждение, написание.

А.Н. Сурков — концепция статьи, обсуждение, редактирование.

С.Д. Гетманов — анализ литературы, перевод, участие в обсуждении.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — manuscript concept, literature analysis, editing.

Anastasiya A. Permyakova — literature search, translation, discussion.

Mariya O. Tsepilova — literature search, translation, discussion.

Aleksandra V. Kaplina — literature analysis, translation, discussion.

Stanislav I. Sitkin — data analysis, discussion, writing.

Andrey N. Surkov — manuscript concept, discussion, editing.

Stanislav D. Getmanov — literature analysis, translation, discussion.

ORCID

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

А.И. Пермякова

<https://orcid.org/0009-0002-7103-6468>

М.О. Цепилова

<https://orcid.org/0000-0002-6640-2155>

А.В. Каплина

<https://orcid.org/0000-0001-6939-6961>

С.И. Ситкин

<https://orcid.org/0000-0003-0331-0963>

А.Н. Сурков

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

С.Д. Гетманов

<https://orcid.org/0009-0004-1751-1293>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, et al. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(6):820–842. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izz259>
2. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1147–1159.e4. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.282> 2022 Jan 5
3. Nameirakpam J, Rikhi R, Rawat SS, et al. Genetics on early onset inflammatory bowel disease: An update. *Genes Dis*. 2019;7(1): 93–106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.10.003>
4. Cananzi M, Wohler E, Marzollo A, et al. IFIH1 loss-of-function variants contribute to very early-onset inflammatory bowel disease. *Hum Genet*. 2021;140(9):1299–1312. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-021-02300-4>
5. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, et al. The Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2014;147(5):990–1007.e3. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.023>
6. Drabent P, Berrebi D. Pediatric very early onset inflammatory bowel disease: Role of pathology. *Ann Pathol*. 2023;43(3):202–212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2023.02.003>
7. Шумилов П.В., Щиголева А.Е. Особенности воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом: опыт федерального педиатрического центра // *Вопросы детской диетологии*. — 2021. — Т. 19. — № 3. — С. 5–13. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-3-5-13> [Shumilov PV, Shchigoleva AE. Features of very early-onset inflammatory bowel disease: the experience of the Federal Pediatric Center. *Voprosy detskoj dietologii = Pediatric Nutrition*. 2021;19(3):5–13. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-3-5-13>]
8. Щиголева А.Е., Шумилов П.В., Шумилов А.П. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом //

- Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2018. — Т. 97. — № 6. — С. 141–146. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-141-146> [Shchigoleva AE, Shumilov PV, Shumilov AP. Inflammatory bowel diseases with very early onset. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2018;97(6):141–146. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-141-146>]
9. Moran CJ. Very early onset inflammatory bowel disease. *Semin Pediatr Surg*. 2017;26(6):356–359. doi: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.10.004>
 10. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, et al. Presentation and disease course in early-compared to later-onset pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(8):2092–2098. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02000.x>
 11. Collen LV, Kim DY, Field M, et al. Clinical Phenotypes and Outcomes in Monogenic Versus Non-monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2022;16(9): 1380–1396. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac045>
 12. Новикова В.П., Хавкин А.И., Прокопьева Н.Э. ВЗК-подобные заболевания желудочно-кишечного тракта у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2021. — № 4. — С. 161–169. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-161-169> [Novikova VP, Khavkin AI, Prokopyeva NE. IBD-like gastrointestinal disorders in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(4):161–169. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-161-169>]
 13. Усольцева О.В., Сурков А.Н., Мовсисян Г.Б., Потапов А.С., Кулебина Е.А., Куликов К.А., Черников В.В. Связь воспалительных заболеваний кишечника с выраженностью поражения печени при аутоиммунной гепатобилиарной патологии: одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 2. — С. 105–112. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2407> [Usoltseva O.V., Surkov A.N., Movsisyanyan G.B., Potapov A.S., Kulebina E.A., Kulikov K.A., Chernikov V.V. Correlation of Inflammatory Bowel Diseases with Liver Involvement Severity in Autoimmune Hepatobiliary Pathology: Cross-Sectional Study.

- Current Pediatrics*. 2022;21(2):105–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2407>
14. Kelsen JR, Russo P, Sullivan KE. Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019;39(1):63–79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.08.008>
 15. Петрова Н.А., Каплина А.В., Хавкин А.И. и др. Некротизирующий энтероколит: современные представления об этиопатогенезе с акцентом на микробиом и метаболом // *Вопросы практической педиатрии*. — 2021. — Т. 16. — № 4. — С. 98–105. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-4-98-105> [Petrova NA, Kaplina AV, Khavkin AI, et al. Necrotizing enterocolitis: current concepts of etiopathogenesis with an emphasis on microbiome and metabolomics. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2021;16(4):98–105. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-4-98-105>]
 16. Kaplina A, Kononova S, Zaikova E, et al. Necrotizing Enterocolitis: The Role of Hypoxia, Gut Microbiome, and Microbial Metabolites. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2471. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24032471>
 17. Каплина А.В., Петрова Н.А., Никифоров В.Г. и др. Некротизирующий энтероколит у новорожденных с врожденными пороками сердца: частота и факторы риска // *Вопросы практической педиатрии*. — 2022. — Т. 17. — № 6. — С. 62–73. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-6-62-73> [Kaplina AV, Petrova NA, Nikiforov VG, et al. Necrotizing enterocolitis in newborns with congenital heart defects: incidence and risk factors. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(6):62–73. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-6-62-73>]
 18. Hackam DJ, Sodhi CP. Toll-Like Receptor-Mediated Intestinal Inflammatory Imbalance in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):229–238.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.001>
 19. Ashton JJ, Ennis S, Beattie RM. Early-onset paediatric inflammatory bowel disease. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(2):147–158. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30017-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30017-2)
 20. Fuller MK. Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Special Considerations. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1177–1183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.008>
 21. Levine AE, Mark D, Smith L, et al. Pharmacologic Management of Monogenic and Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases. *Pharmaceutics*. 2023;15(3):969. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030969>
 22. Zheng HB, De la Morena MT, Suskind DL. The growing need to understand very early onset inflammatory bowel disease. *Fron Immunol*. 2021;12:675186. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.675186>
 23. Nambu R, Warner N, Mulder DJ, et al. A Systematic Review of Monogenic Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(4):e653–e663. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.03.021>
 24. Arai K. Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Challenging Field for Pediatric Gastroenterologists. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(5):411–422. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.5.411>
 25. Shim JO. Recent Advance in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(1):41–49. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.1.41>
 26. Chapuy L, Leduc B, Godin D, et al. Phenotype and outcomes of very early onset and early onset inflammatory bowel diseases in a Montreal pediatric cohort. *Front Pediatr*. 2023;11:1157025. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1157025>
 27. Kelsen JR, Conrad MA, Dawany N, et al. The Unique Disease Course of Children with Very Early onset-Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(6):909–918. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izz214>
 28. Nemati S, Teimourian S. An Overview of Inflammatory Bowel Disease: General Consideration and Genetic Screening Approach in Diagnosis of Early Onset Subsets. *Middle East J Dig Dis*. 2017;9(2):69–80. doi: <https://doi.org/10.15171/mejdd.2017.54>
 29. Beser OF, Conde CD, Serwas NK, et al. Clinical features of interleukin 10 receptor gene mutations in children with very early-onset inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):332–338. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000621>
 30. Pigneur B, Escher J, Elawad M, et al. Phenotypic characterization of very early-onset IBD due to mutations in the IL10, IL10 receptor alpha or beta gene: a survey of the Genius Working Group. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(13):2820–2828. doi: <https://doi.org/10.1097/O1.MIB.0000435439.22484.d3>
 31. Moran CJ, Walters TD, Guo CH, et al. IL-10R polymorphisms are associated with very-early-onset ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(1):115–123. doi: <https://doi.org/10.1002/ibd.22974>
 32. Watson A, Forbes Satter L, Reiland Saucedo A, et al. NOD2 Polymorphisms May Direct a Crohn Disease Phenotype in Patients With Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;77(6):748–752. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.00000000000003846>
 33. Zeissig S, Petersen BS, Tomczak M, et al. Early-onset Crohn's disease and autoimmunity associated with a variant in CTLA-4. *Gut*. 2015;64(12):1889–1897. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308541>
 34. Moazzami B, Moazzami K, Rezaei N. Early onset inflammatory bowel disease: manifestations, genetics and diagnosis. *Turk J Pediatr*. 2019;61(5):637–647. doi: <https://doi.org/10.24953/turkped.2019.05.001>
 35. Shouval DS, Biswas A, Kang YH, et al. Interleukin 1 β Mediates Intestinal Inflammation in Mice and Patients With Interleukin 10 Receptor Deficiency. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1100–1104. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.055>
 36. Lekbua A, Ouahed J, O'Connell AE, et al. Risk-factors Associated With Poor Outcomes in VEO-IBD Secondary to XIAP Deficiency: A Case Report and Literature Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(1):e13–e18. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.00000000000002297>
 37. Turner D, Levine A, Kolho KL, et al. Combination of oral antibiotics may be effective in severe pediatric ulcerative colitis: a preliminary report. *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1464–1470. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.05.010>
 38. Bedoui Y, Guillot X, Selambarom J, et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5023. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20205023>
 39. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(3):389–403. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.00000000000002567>
 40. Walker R, Kammermeier J, Vora R, Mutalib M. Azathioprine dosing and metabolite measurement in pediatric inflammatory bowel disease: Does one size fit all? *Ann Gastroenterol*. 2019;32(4):387–391. doi: <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0381>
 41. Wilkins BJ, Kelsen JR, Conrad MA. A Pattern-based Pathology Approach to Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease: Thinking Beyond Crohn Disease and Ulcerative Colitis. *Adv Anat Pathol*. 2022;29(1):62–70. doi: <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000327>
 42. Miró-González ÁA, Maldonado-Chaar SM, Zambrana-Valenzuela R, et al. Development of Very-Early-Onset Inflammatory Bowel Disease After Multiple Early-Life Antibiotic Exposures: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2023;15(1):e33813. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.33813>
 43. Grove Z. A narrative review of pitfall and progress in management of inflammatory bowel disease in child. *Pediatr Med*. 2023;6:10. doi: <https://doi.org/10.21037/pm-21-11>
 44. Grove Z. Predicting and preventing complications in children with inflammatory bowel disease. *Transl Pediatr*. 2019;8(1):70–76. doi: <https://doi.org/10.21037/tp.2019.01.03>
 45. Klamt J, de Laffolie J, Wirthgen E, et al. Predicting complications in pediatric Crohn's disease patients followed in CEDATAGPGE registry. *Front Pediatr*. 2023;11:1043067. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1043067>
 46. Dahmus J, Rosario M, Clarke K. Risk of Lymphoma Associated with Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Implications for Therapy. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020;13:339–350. doi: <https://doi.org/10.2147/CEG.S237646>
 47. Chen Y, Junlin H, Xiaowen H, et al. Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Antitumor Necrosis Factor Alpha Agents: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(9):1042–1052. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy065>
 48. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA*. 2017;318(17):1679–1686. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.16071>