

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49>



Северно-Западный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: достижения и уроки

Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В.

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

РЕЗЮМЕ Проблема воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) — язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) не утрачивает своей актуальности уже несколько десятилетий, а пациенты с ВЗК относятся к категории больных, нуждающихся в длительной, непрерывной, зачастую пожизненной терапии и наблюдении. В статье представлены данные Северо-Западного регистра пациентов, созданного на базе Северо-Западного центра лечения ВЗК при ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. Согласно регистру, средний срок диагностики составляет 2,6 лет (30,7 месяцев) — для БК и 1,1 года (12,7 месяцев) — для ЯК. При этом только у 36,9% пациентов с БК диагноз устанавливался в течение первого года (у пациентов с ЯК — в 72% случаев). Пик заболеваемости приходится на молодой возраст (18-30 лет). Внекишечные проявления отмечаются у 43,5% пациентов с БК и у 23,2% больных с ЯК, при этом четверть из них имеют более чем 1 внекишечную манифестацию, среди которых доминирует вовлечение костно-суставной системы (до 29,2% больных с БК и 18,4% при ЯК). Эпидемиологические регистры, в том числе и регистры ВЗК, образуют важную базу данных о частоте, особенностях, региональном распространении, характере развития заболевания, что помогает ориентироваться в профиле больных, исследовать возможные причины и определять факторы риска, влияющих на его течение. Однако, именно единый Федеральный регистр, позволит получить цельную картину о пациентах с ВЗК в стране. Кроме того, ведение национального регистра и фармако-экономическая оценка различных методов лечения позволит, на наш взгляд, оптимизировать расходы при лечении, обеспечить рациональное планирование и использование бюджетных средств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, регистр, эпидемиология ВЗК

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Северо-Западный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: достижения и уроки. *Колонпроктология*. 2022; т. 21, № 1, с. 37–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49>

North-Western register of patients with inflammatory bowel disease: achievements and lessons learned

Igor G. Bakulin, Maria I. Skalinskaya, Ekaterina V. Skazyvaeva

Mechnikov North-Western State Medical University, Russian Ministry of Health (Kirochnaya str., 41,
St. Petersburg, 191015, Russia)

ABSTRACT The problem of inflammatory bowel disease (IBD) — ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) has not lost its urgency for several decades. Patients with IBD require long-term, continuous, often lifelong therapy and follow-up. This paper presents the data of patients' register, worked out in Mechnikov North-Western State Medical University, in the Centre of IBD treatment. As per the Register, an average time of diagnosis was 2.6 years (30.7 months) — for CD and 1.1 year (12.7 months) — for UC. At the same time, only 36.9% of CD patients versus 72% of UC patients were diagnosed within the first year, with the peak incidence at the age between 18 and 30 years. Extra-intestinal manifestations are marked in 43.5% of CD patients and in 23.2% of UC patients. Besides, a quarter of them have more than one extra-intestinal symptoms, with bone and joint involvement domination (in 29.2% of CD patients and 18.4% of UC patients). Epidemiological registers, including IBD registers, form an important database on the incidence, characteristics, regional distribution, and nature of the disease development, which helps to navigate the profile of patients, investigate possible causes and determine risk factors affecting its course. However, the unified Federal Register will allow us to get a complete picture of patients with IBD in the country.

In addition, maintaining a national register and pharmaco-economical evaluation of various treatment methods will, in our opinion, optimize treatment costs; ensure rational planning and use of budgetary funds.

KEYWORDS: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, registry, epidemiology

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

FOR CITATION: Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Skazyvaeva E.V. North-Western register of patients with inflammatory bowel disease: achievements and lessons learned. *Koloproktologia*. 2022;21(1):37–49. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Скалинская Мария Игоревна, ул. Кировная, д. 41, г. Санкт-Петербург 191015, Россия; тел.: +7 (961) 607-01-85; e-mail: mskalinskaya@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Maria I. Skalinskaya, Kirochnaya street, 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia; tel.: +7 (961) 607-01-85; e-mail: mskalinskaya@yahoo.com

Дата поступления — 30.12.2021

Received — 30.12.2021

После доработки — 17.01.2022

Revised — 17.01.2022

Принято к публикации — 08.03.2022

Accepted for publication — 08.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

Проблема воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) — язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) не утрачивает своей актуальности уже несколько десятилетий. Это является следствием отсутствия установленного этиологического фактора, необходимостью мультидисциплинарного диагностического и терапевтического подходов.

Тем не менее, пациенты с ВЗК — категория больных, которые нуждаются в длительной, непрерывной, зачастую пожизненной терапии и наблюдении. В современной реальности стратегия терапии ВЗК нацелена на достижение глубокой ремиссии, подразумевая не только клиническую и эндоскопическую ремиссию, но и уменьшение выраженности гистологического воспаления. Учитывая иммуноопосредованный характер патологии, схемы лечения ВЗК зачастую включают использование иммуносупрессивной и генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ), имеющей патогенетические точки приложения с позиции доказательной медицины. Важным фактом является то, что подбор лекарственных препаратов пациенту с ВЗК должен проводиться в индивидуальном режиме, в том числе с учетом переносимости, эффективности и оценки вероятности развития нежелательных эффектов терапии.

В Российской Федерации нет обобщённых сведений о распространенности и уровне заболеваемости ВЗК. Однако косвенно о росте заболеваемости ВЗК, в том числе, свидетельствует неуклонный рост числа госпитализаций по поводу ЯК и БК. Так с 2011 по 2017 гг. число госпитализированных пациентов с язвенным колитом выросло почти в два раза — с 10326 до 19656 случаев, практически неизменным оставался уровень госпитализаций по экстренным показаниям, а также уровень госпитальной летальности [1–3].

По данным публикаций зарубежных авторов, распространенность и заболеваемость ВЗК растет. Так

распространенность воспалительных заболеваний кишечника превысила 0,3% в Северной Америке, Океании и во многих странах Европы. С 1990 года рост заболеваемости, по данным литературы, составляет от 4% до 11,1% — для БК и от 4,8% до 14,9% — для ЯК [4]. По проведенным метаанализам и отчетам в настоящее время можно говорить о том, что наибольшая распространенность ВЗК в странах Европы (ЯК: 505 / 100 тыс. — в Норвегии; БК: 322 / 100 тыс. — в Германии) и Северной Америки (ЯК: 286 / 100 тыс. — в США; БК: 319 / 100 тыс. — в Канаде) [4].

Израильское исследование популяционной распространенности ВЗК, опубликованное в 2019 году, продемонстрировало значимый рост заболеваемости (в 6 и 8 раз, для БК и ЯК, соответственно), а также снижение возраста дебюта клинических проявлений. Данные исследования демонстрируют увеличение годовой распространенности ЯК с 16 до 128 случаев, а БК — с 42 до 425 случаев на 100 тысяч населения. При этом средний возраст начала заболевания снизился с $15,0 \pm 2,8$ лет в 2002–2008 годах до $14,3 \pm 3,1$ лет — в 2009–2016 гг. ($p < 0,0001$) [5]. Тридцатилетнее продольное популяционное исследование с изучением динамики когорты пациентов с ВЗК в Корее за период с 1985–2015 гг. также продемонстрировало рост заболеваемости за три последних десятилетия.

Так среднегодовая заболеваемость БК и ЯК на 100 тысяч населения увеличилась с 0,06 (95% ДИ 0,05–0,07) и 0,29 (95% ДИ 0,27–0,31), соответственно, в 1986–1990 гг., до 2,44 (95% ДИ 2,38–2,50) и 5,82 (95% ДИ, 5,73–5,92), соответственно, в 2011–2015 годах. Среднегодовое процентное изменение заболеваемости ВЗК составило 12,3% в 1986–1995 годах, 12,3% — в 1996–2005 годах и 3,3% — в 2006–2015 годах [6]. ВЗК может быть диагностировано в любом возрасте, однако, наиболее частый возраст дебюта симптомов — это молодой возраст. У пациентов с БК более

высокие риски преждевременной смерти по сравнению с общей популяцией, а в целом, когорта лиц с ВЗК имеет более высокие риски развития рака толстой кишки [1,7–10].

По результатам исследований последних лет, около 25% пациентов с ЯК нуждаются в экстренной или неотложной помощи в течение всего срока своего заболевания. За 5-летний срок наблюдения в исследовании Eri-IBD отмечено, что 6% больным была выполнена колэктомия, а частота госпитализаций составила 23% [1,11,12].

Безусловно, показатели смертности значительно снизились, если анализировать доступные во временном интервале отчеты. Так в начале XX века смертность при ЯК достигала 75% в первый год от начала заболевания, со снижением до 17–20% — к третьему и более году длительности болезни пациента (Hardy TL, Bulmer E., *Br Med J.* 1933) [13]. Но необходимость в оперативном лечении пациентов с ВЗК по-прежнему остается на высоком уровне, зачастую подчеркивая неэффективность медикаментозного лечения и частоту осложненных форм, включая молниеносный колит, перфорацию, стриктуры, кровотечение, развитие дисплазии или злокачественных новообразований и других осложнений [14].

Принимая во внимание факты безусловной актуальности проблемы ВЗК, необходимости оценки динамики развития заболеваемости, частоты госпитализаций, оперативных вмешательств, понимания структуры когорты больных, потребностей в той или иной терапии, а также важность контроля ответа на терапию, в том числе для снижения рисков осложнений ВЗК, насущным вопросом становится создание единой базы данных, иными словами клинического Регистра пациентов.

Эпидемиологические регистры образуют наиболее важную базу данных о частоте, региональном распространении и временном развитии определенных заболеваний среди населения. Это характеризует распространенность, частоту или распространение и течение заболеваний, исследует возможные причины заболевания и определяет факторы риска, влияющие на заболевание, а также региональные различия и изменения во времени [15].

Кроме того, регистры позволяют отслеживать и оценивать эффективность, безопасность и действенность терапевтической помощи больным. Данные регистров могут служить основой для клинических исследований: в дополнение к генерации гипотез и планированию количества случаев (основы выборки) [16].

Также существует возможность динамического мониторинга безопасности и эффективности терапии в группах пациентов, которые обычно не участвуют в клинических исследованиях (беременные

женщины, дети, пожилые люди, больные с легкой активностью заболевания, коморбидные пациенты и прочие группы).

Важной характерной чертой регистров, в отличие от клинических исследований, ограниченных четкими временными рамками, является длительность наблюдения. Ярким примером является более чем 50-летний опыт Швеции в создании Национального регистра пациентов с 1964 года, объединяющем в себе блоки по различным заболеваниям, госпитализациям и хирургическим вмешательствам, связанные между собой и взаимодополняющие [17].

Исследование EriCom 2015 года по оценке реестров и регистров пациентов в странах Европы (38 стран) показало, что регистры ВЗК созданы в 19 странах, причем в 15 странах есть биобанк с биообразцами. Несмотря на неоднородность вносимой информации между странами, подобные регистры представляют собой бесценный источник информации для будущих исследований ВЗК [18].

В России единого регистра пациентов с ВЗК, включающего клиническую характеристику болезни, а главное стандартизированный подход к сбору статистической информации сегодня не существует. В этой связи актуален анализ условий формирования стандартизованных регистров с целью создания национального регистра и внедрения его в практическое здравоохранение в различных регионах Российской Федерации.

Эпидемиология ВЗК по данным Северо-Западного регистра: общая характеристика

На сегодняшний день в нашей стране существуют лишь мозаичные региональные регистры больных с ВЗК, которые зачастую имеют различные критерии оценки. Необходимо создать региональные регистры, которые заполнялись бы по одному образцу, как фрагменты Федерального регистра пациентов с ВЗК. Первыми участниками Федерального регистра стали в 2015 году ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии Минздрава России» и ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы».

В период с февраля 2017 года Северо-Западный центр лечения ВЗК ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова также приступил к выполнению этой динамической задачи. Поиск участников выполняется различными путями: ретроспективно, методом активного приглашения пациента на визит амбулаторно либо во время текущей госпитализации в клинике СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Внесение данных проводится с добровольного письменного согласия пациентов, которым разъяснено, что их личные данные поступают в общую электронную регистрационную систему. Пациенты вправе от



Рисунок 1. Нозологическая структура
Figure 1. Nosological structure

этого отказаться. На каждого формируется анкета, выполняющая или дополняющая роль первичной документации. Введение пациентов в Регистр не влияет на лечебно-диагностическую тактику, осуществляемую на этот момент на амбулаторном или стационарном этапах.

По состоянию на 01.12.2021 г. в Регистр Северо-Западного центра лечения ВЗК ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова (далее — Северо-Западный регистр ВЗК) внесены и проанализированы данные 1379 пациентов с установленным диагнозом ВЗК, из них 568 (41,2%) — с диагнозом БК

и 811 (58,8%) — с диагнозом ЯК, т.е. соотношение ЯК и БК составляет 1,43 (Рис. 1).

По данным литературы, в развитых странах подобное соотношение приближается к 1, в то время как в странах Азии доля ЯК превосходит БК в 2 и более раза [19,33]. Большую часть (96%) составили пациенты, проживающие в Санкт-Петербурге, что позволяет расценивать данные регистра как локально-специфичные. Возраст пациентов в Регистре составил для ЯК — от 20 до 76 лет, для БК — от 16 до 74 лет. Анализ имеющихся в Регистре данных показывает, что пик дебюта симптомов и ЯК, и БК приходится на молодой, от 18 до 30 лет, возраст пациентов (Рис. 2).

По данным Регистра, у пациентов с ЯК длительность симптомов до установления диагноза в 89,3% случаев была не более 2 лет. Однако у 6,2% больных этот интервал составил 3–5 лет, у 3,2% — 6–10 лет, у 1,3% — более 10 лет (Рис.3). Среди пациентов с БК у 72,6% диагноз был установлен в пределах 2 лет от момента начала клинических симптомов, у 14,3% — через 3–5 лет, у 16,7% — 3–5 лет, у 16,4% — 6–10 лет, у 6,7% — более, чем через 10 лет (Рис. 3). У пациентов с БК только в 36,9% случаев диагноз устанавливался в течение первого года (у пациентов с ЯК — в 72% случаев), что, вероятно, связано с трудностями диагностики, а также с поздней обращаемостью, в том числе и в специализированные центры.

Средняя продолжительность от появления симптомов до установления диагноза составляет на сегодняшний день, по данным Регистра ВЗК, для БК 2,6 лет (30,7 месяцев), для ЯК — 1,1 года (12,7 месяцев) (Рис. 4).

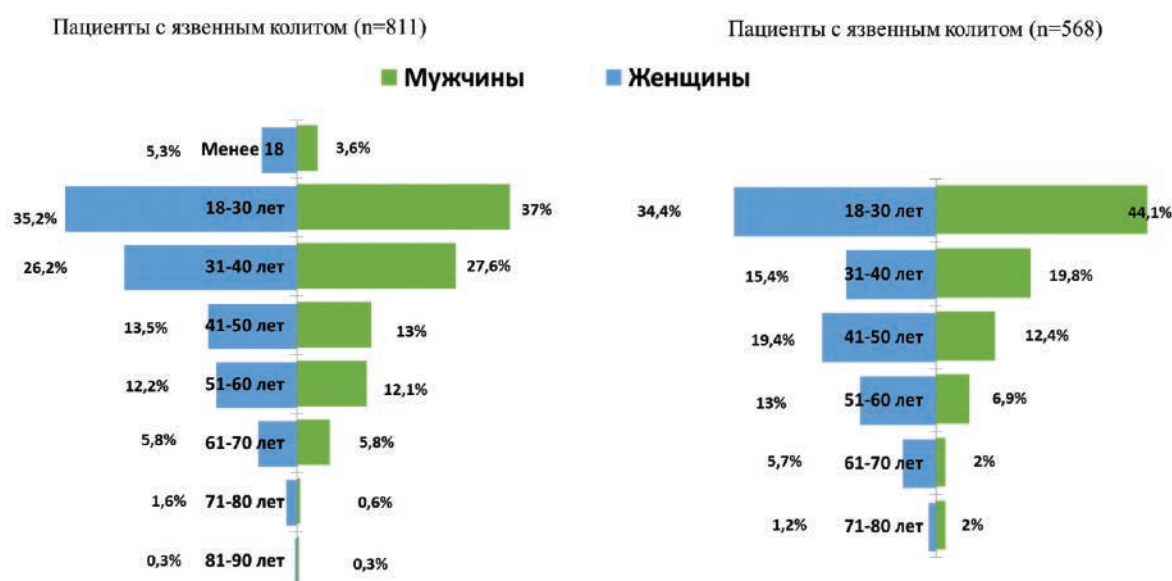


Рисунок 2. Распределение пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона по полу и возрастным группам на момент появления первых симптомов заболевания

Figure 2. Distribution of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease by sex and age groups of the onset of the first symptoms of the disease

По литературным данным и результатам отчетов крупных центров, в целом, в России средний срок постановки диагноза от момента появления первых симптомов заболевания составляет от 1 до 1,5 лет — при ЯК и 2,5–3,5 года — при БК. Поздняя,

несвоевременная диагностика приводит к увеличению числа тяжелых форм заболевания [20–23,34].

Тяжесть и варианты течения ВЗК

В настоящее время отмечается изменение течения ВЗК в сторону большей вариабельности симптоматики, несоответствия клинических симптомов с реальной тяжестью воспаления, роста доли пациентов с внекишечными проявлениями и с резистентностью к препаратам индукционной и базисной терапии. По данным Регистра, среди пациентов с ЯК преобладает левостороннее поражение — 52,5% больных, на втором месте по частоте — тотальный колит (34,4%), и на третьем — проктит (с частотой 13,1%) (Рис. 5).

Число рецидивов ЯК у пациентов наблюдаемой когорты за последние 12 месяцев у 87% ограничивалось диапазоном 0–1, то есть текущей активностью на момент внесения в базу данных. У 6% больных отмечено

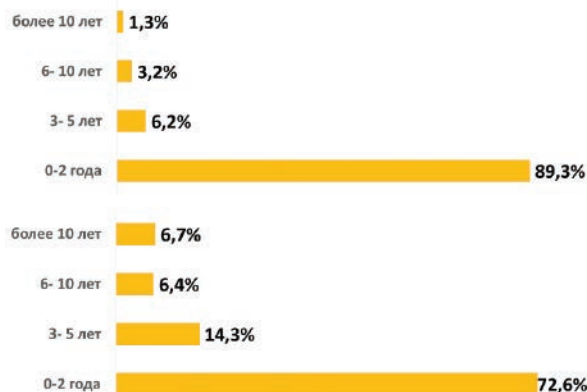


Рисунок 3. Сроки первичного установления диагноза для пациентов с язвенным колитом (А) и болезнью Крона (Б)
Figure 3. Timing of initial diagnosis for patients with ulcerative colitis (A) and Crohn's disease (B)

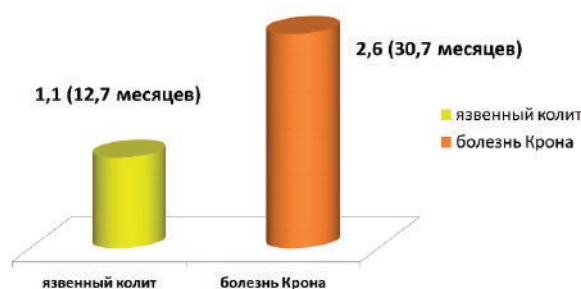


Рисунок 4. Средняя продолжительность от появления симптомов до установления диагноза ВЗК
Figure 4. Average duration from symptom onset to diagnosis of IBD

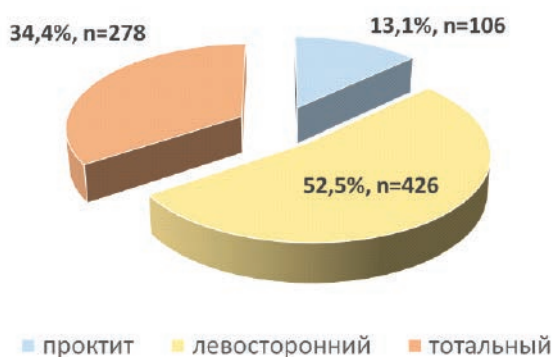


Рисунок 5. Структура пациентов Северо-Западного регистра ВЗК на 01.12.2021 г. по локализации язвенного колита (n = 811)

Figure 5. The structure of patients in the Northwestern IBD register as of 01.12.2021 according to the localization of ulcerative colitis (n = 811)

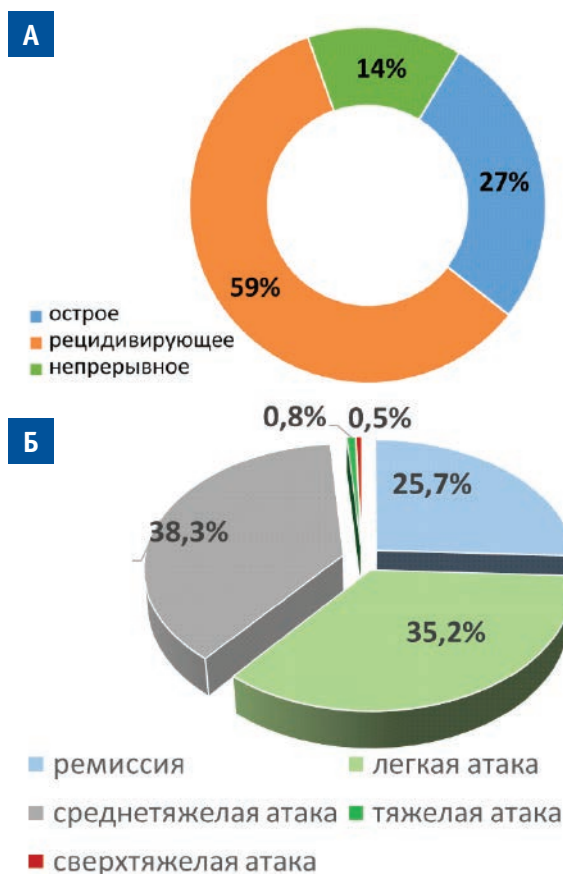


Рисунок 6. Структура пациентов Северо-Западного регистра ВЗК на 01.12.2021 г. по: А) характеру течения; Б) активности язвенного колита (n = 811) (данные по последнему визиту в центр ВЗК)

Figure 6. The structure of patients in the Northwestern IBD register as of 01.12.2021 by: A) the nature of the course; Б) activity of ulcerative colitis (n = 811) (data from the last visit to the IBD center)

повторное обострение в течение первого года наблюдения, у 7% пациентов обострений на протяжении 12 месяцев было более трех, то есть, зафиксирована непрерывная активность заболевания (Рис. 6). Преобладающая по частоте активность ЯК на период среза данных соответствовала легкой и умеренной — 35,2% и 38,8% случаев, соответственно, в 0,8% эпизоды обострения были тяжелыми, у 0,5% больных ($n = 10$) была зафиксирована сверхтяжелая атака ЯК (Рис. 6).

Если учесть не только активность текущей атаки, но и данные анамнеза, ответ на терапию, наличие осложнений и внекишечных проявлений, то по тяжести течения ЯК, в целом, у 51,3% пациентов Регистра отмечается легкое течение, а среднетяжелое и тяжелое у 43,6% и 5%, соответственно (Рис. 7).

Согласно существующим подходам, использование той или иной системы оценки тяжести при ВЗК определяется рутинной практикой конкретного лечебного учреждения [9,10]. На наш взгляд, как при ведении регистров, так и при ведении пациентов в клинической практике является крайне важным учет именно



Рисунок 7. Распределение пациентов с язвенным колитом по тяжести течения заболевания, $n = 811$ (данные Северо-Западного регистра ВЗК на 01.12.2021 г.)

Figure 7. Distribution of patients in the Register with ulcerative colitis by the severity of the disease, $n = 811$ (data from the North-Western IBD register as of 01.12.2021)

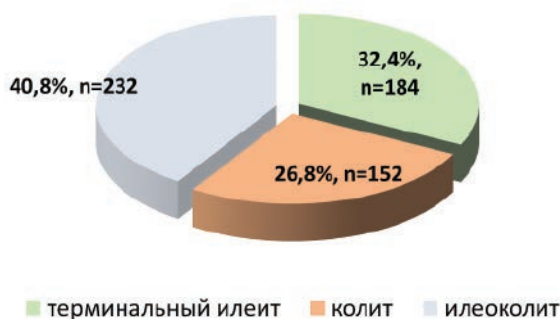


Рисунок 8. Структура пациентов Северо-Западного регистра ВЗК по локализации болезни Крона на 01.12.2021 г. ($n = 568$)

Figure 8. The structure of patients in the North-Western IBD register by localization of Crohn's disease as of 01.12.2021 ($n = 568$)

«общей» тяжести течения при ЯК и БК. Например, при первичном внесении в регистр данных пациента, демонстрирующего ремиссию или легкую активность (несмотря на наличие у него в анамнезе тяжелых атак и/или хирургических вмешательств, обусловленных течением ВЗК) в ряде случаев позволяет специалистам расценивать тяжесть течения заболевания у такого пациента, как легкое. Недооценка всех данных анамнеза в данном случае может привести к неправильной тактике ведения пациента. В равной мере, учет «общей» тяжести течения при ведении регистров, позволит избежать искажения в оценке анализируемой группы пациентов в масштабах целого региона и страны.

При оценке тяжести течения язвенного колита нами использовались следующие критерии:

- 1) легкое течение: активность атаки всегда соответствует минимальной, допустима умеренная активность первой атаки; хороший ответ на терапию 5-АСК (в том числе и первой атаки); у пациента нет внекишечных проявлений; не было хирургических вмешательств по поводу ЯК; частота рецидивов не более 1 раза в год;
- 2) среднетяжелое течение: преобладающая активность атак в анамнезе умеренная, в том числе требующих терапии ГКС; и/или у пациента могут быть внекишечные проявления, зависящие от активности ВЗК; отсутствие хирургических вмешательств по поводу ЯК; и/или формирование стероидозависимости; частота рецидивов не более 2 раз в год; удается контролировать активность ЯК с помощью медикаментозной терапии;
- 3) тяжелое течение: активность атак в анамнезе от умеренной до сверхтяжелой; и/или у пациента есть внекишечные проявления, не связанные с активностью ВЗК и приводящие к значимому нарушению функции органа (ПСХ, СпА и пр.); и/или частота рецидивов 3 и более раз в год; и/или формирование стероидрефрактерности; и/или выполнялось оперативное лечение по поводу ЯК; и/или активность консервативной терапией контролировать не удается.

Среди наблюдаемых пациентов с БК, внесенных в Регистр ВЗК, наиболее частая по локализации категория — илеоколит (в 40,8% случаев), далее — колит (26,8%) и терминальный илеит (32,4%) (Рис. 8). Периаанальное поражение у наблюдаемой когорты отмечено в 14,75% случаев. Среди форм БК, по данным регистра, наиболее часто встречалась не стенозирующая/не пенетрирующая (воспалительно-инфильтративная) форма заболевания — в 69,8% случаев, пенетрирующая выявлена в 7,5%, стенозирующая — в 21,5%, а в 1,2% — смешанная.

Среди пациентов с БК на момент среза базы данных Регистра ВЗК 25,4% находились в ремиссии заболевания, 31% больных обратились с легкой активностью (индекс Беста 150–220 баллов), 35,4% — с умеренной активностью (индекс Беста 220–450 баллов) и 8,2% — с выраженной активностью (индекс Беста более 450 баллов) (Рис. 9). При этом распределение по тяжести течения заболевания выглядит следующим образом: 32% — легкое течение БК, 42,7% — среднетяжелое и 25,3% — тяжелое (Рис. 9). При оценке тяжести течения болезни Крона нами использовались следующие критерии:

- 1) легкое течение: активность атаки всегда соответствует минимальной, допустима умеренная активность первой атаки; хороший ответ на инициальную терапию с сохранением ремиссии; у пациента нет внекишечных проявлений; нет перианальных проявлений; отсутствуют наружные функционирующие свищи; не было и не требуется срочного хирургического вмешательства по поводу БК; частота рецидивов не более 1 раза в год;
- 2) среднетяжелое течение: преобладающая активность атак в анамнезе умеренная, в том числе требующих терапии повторными курсами ГКС; и/или у пациента могут быть внекишечные проявления,



Рисунок 9. Структура пациентов Северо-Западного регистра ВЗК на 01.12.2021 по: А) активность болезни Крона (данные по последнему визиту в центр ВЗК, $n = 568$); и Б) тяжесть течения болезни Крона на момент отчета по данным регистра, $n = 568$)

Figure 9. The structure of patients in the North-Western IBD register as of 01.12.2021 by: A) Crohn's disease activity (data from the last visit to the IBD center, $n = 568$); and B) the severity of Crohn's disease at the time of the report, $n = 568$)

зависящие от активности ВЗК; и/или наличие перианальной БК; и/или наличие функционирующего наружного кишечного свища; не было и не требуется срочного хирургического вмешательства по поводу БК; частота рецидивов не более 2 раз в год; и/или сформировалась стероидзависимость; и удается контролировать активность ВЗК консервативной терапией;

- 3) тяжелое течение: активность атак в анамнезе с активностью от умеренной до выраженной; и/или у пациента есть внекишечные проявления,

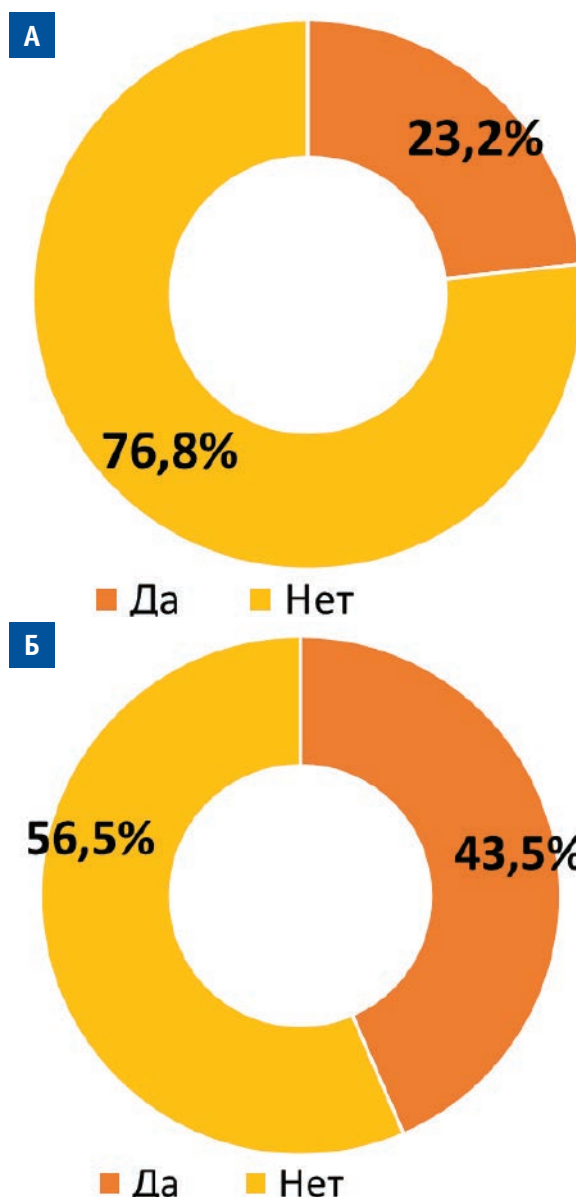


Рисунок 10. Распределение по наличию внекишечных проявлений А) у пациентов с болезнью Крона; Б) у пациентов с язвенным колитом

Figure 10. Distribution according to the presence of extraintestinal manifestations А) in patients with Crohn's disease; Б) in patients with ulcerative colitis

не связанные с активностью ВЗК и приводящие к значимому нарушению функции органа (ПСХ, СпА и пр.); и/или тяжелые перианальные проявления, требующие хирургического вмешательства; и/или частота рецидивов 3 и более раз в год; и/или выполнялось оперативное лечение по поводу БК; и/или в настоящее время есть осложнения БК, требующие хирургического вмешательства; и/или активность консервативной терапией контролировать не удастся.

Кишечные осложнения среди пациентов с БК отмечены в 41,5%. Структура их включала инфильтрации брюшной полости (16,6%), свищи (13,1%),

абсцессы брюшной полости (4,9%), стриктуры кишки (50,8%).

Внекишечные проявления

ВЗК часто ассоциированы с наличием внекишечных проявлений, некоторые из которых значимо облегчаются, либо купируются путем лечения ВЗК, тогда как другие не зависят от основного воспалительного процесса.

Частота присутствия внекишечных симптомов у пациентов с ВЗК, по данным литературы, может достигать 50–60% [24–26]. Оценку реальной распространенности усложняет тот факт, что у одного больного

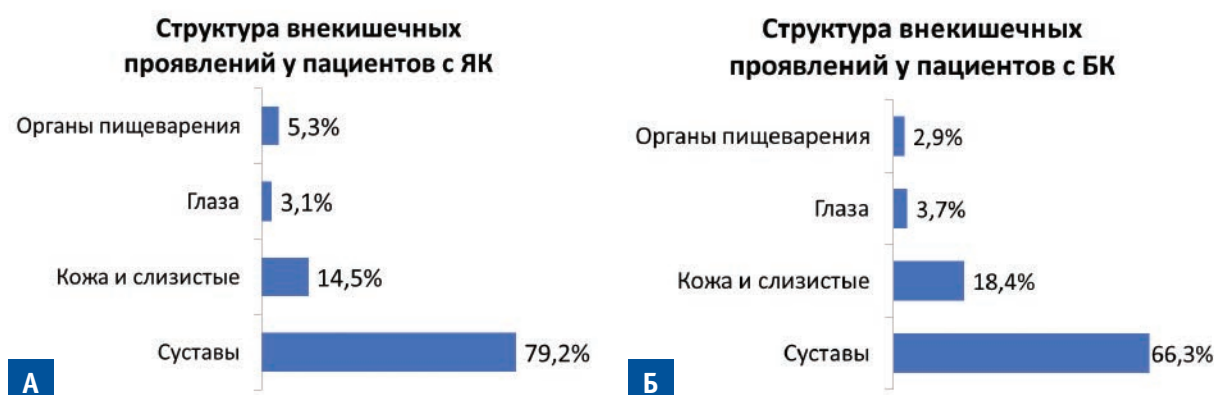


Рисунок 11. Структура выявленных внекишечных проявлений А) у пациентов с язвенным колитом; Б) у пациентов с болезнью Крона

Figure 11. The structure of the identified extraintestinal manifestations А) in patients with ulcerative colitis; Б) in patients with Crohn's disease

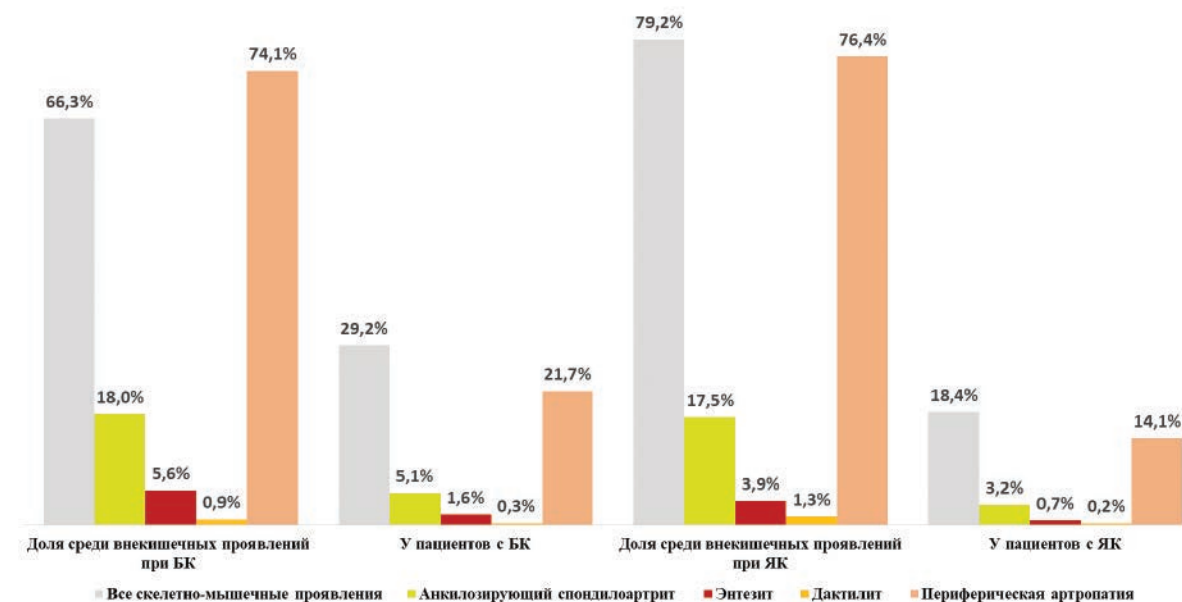


Рисунок 12. Структура выявленных суставных внекишечных проявлений у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона

Figure 12. The structure of the identified articular extraintestinal manifestations in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease

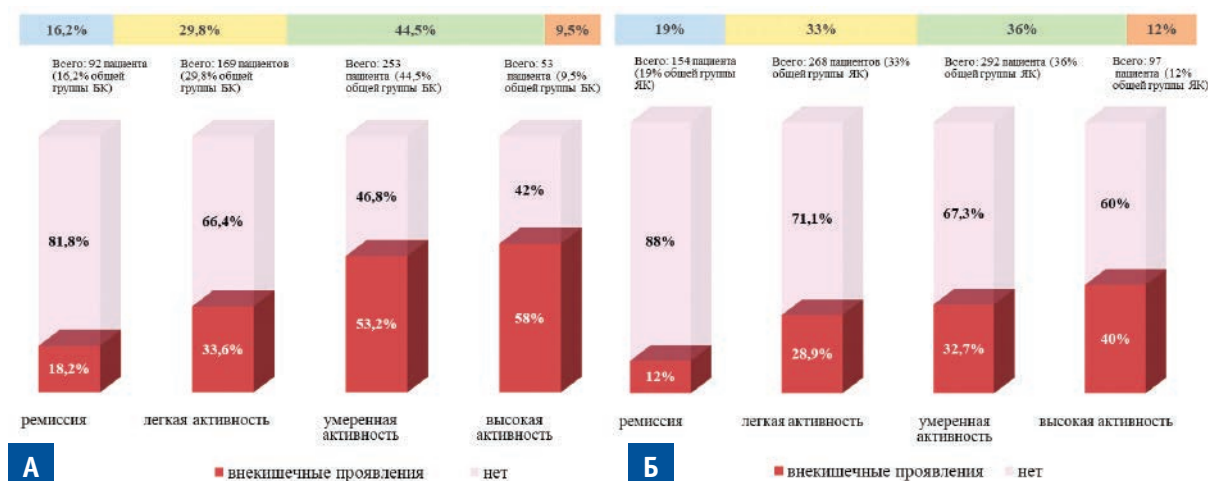


Рисунок 13. Частота выявления внекишечных проявлений в зависимости от активности воспалительного процесса: А) у пациентов с болезнью Крона; Б) у пациентов с язвенным колитом

Figure 13. The frequency of detection of extraintestinal manifestations depending on the activity of the inflammatory process: А) in patients with Crohn's disease; Б) in patients with ulcerative colitis

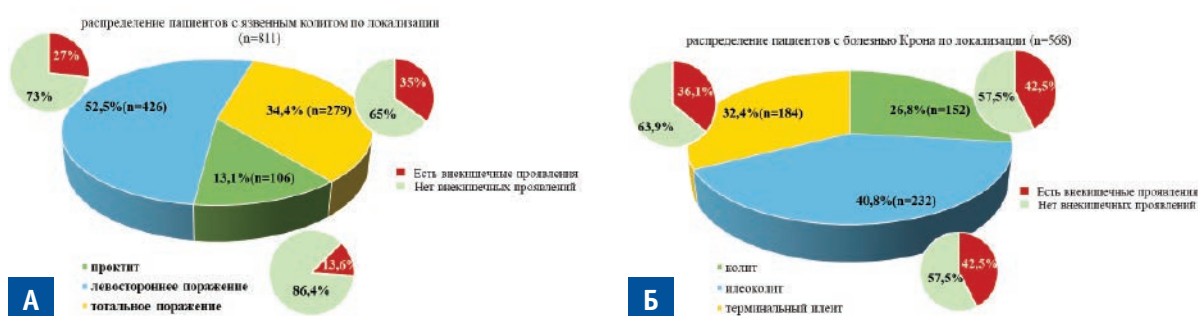


Рисунок 14. Частота выявления внекишечных проявлений у пациентов с ВЗК в зависимости от локализации воспалительного процесса: А) при язвенном колите; Б) при болезни Крона

Figure 14. The frequency of detection of extraintestinal manifestations depending on localization of: А) ulcerative colitis; Б) Crohn's disease



Рисунок 15. Структура выполненных хирургических вмешательств у пациентов с ВЗК

Figure 15. Structure of surgical interventions performed in patients with IBD



Рисунок 16. Потенциальные проблемные «точки» ведения единого Регистра пациентов с ВЗК и пути их преодоления
Figure 16. Potential problem “points” for maintaining a unified Register of IBD patients and ways to overcome them

возможно наличие более чем одного внекишечного проявления. Так, результаты крупного Швейцарского когортного исследования ВЗК (SIBDCS) с акцентом на внекишечные проявления, демонстрируют, что до 25% пациентов с ВЗК имеют несколько (до пяти) внекишечных проявлений [27].

Наибольшая распространенность внекишечных проявлений, по данным авторов различных стран, отмечена при болезни Крона [24,28,29], у пациентов женского пола [29,30], у курильщиков [29,31] и при большей продолжительности заболевания [28].

Среди больных Регистра ВЗК внекишечные проявления отмечались у 43,5% пациентов с БК и у 23,2% больных с ЯК (Рис. 10). При этом у 25% всех пациентов выявлялось более чем 1 внекишечное проявление. Скелетно-мышечные внекишечные симптомы отмечались у 29,2% больных с БК и 18,4% — с ЯК, и являлись лидирующими в общей структуре внекишечных симптомов ВЗК (Рис. 11, 12).

Наиболее частый суставной симптом — периферическая полиартропатия. Между тем, второе по численности место среди суставных проявлений занимает более серьезная патология — анкилозирующий спондилоартрит, не связанный с активностью ВЗК и способный приводить к дополнительной инвалидизации (Рис. 12).

Второе место по частоте регистрации у пациентов ВЗК заняли кожные проявления (18,4% и 14,5% у пациентов с БК и ЯК, соответственно), но при этом в 2,5 раза чаще отмечались у пациентов с БК (8,1%) по сравнению с ЯК (2,9%). Обращает на себя внимание большая частота язвенного стоматита и узловатой эритемы у больных с БК и относительно одинаковая для остальных кожных проявлений.

По итогам анализа данных Регистра нам удалось установить зависимость у наших больных частоты

выявления внекишечных проявлений от активности воспалительного процесса в кишке, как при ЯК, так и при БК (Рис 13).

Также у пациентов ЯК частота выявления внекишечных проявлений зависела от протяженности воспалительного процесса, с наибольшей частотой при тотальном ЯК (35,0%) и с наименьшей — при проктите (13,6%) (Рис. 14А). Для БК на сегодняшний день, по нашим данным, существенного различия в частоте выявления внекишечных проявлений в зависимости от распространенности БК нет (Рис. 14Б).

Лечение при ВЗК

Согласно данным Регистра, 94,1% пациентов с ЯК и 57,1% пациентов с БК получают терапию 5-аминосалицилатами (5-АСК) в какой-либо форме и дозировке, в том числе и с целью канцеропревенции. Обращает внимание, что монотерапия препаратами 5-АСК у пациентов с ЯК проводится у 53% пациентов, в сравнении с 24% при БК [32].

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) на сегодняшний день получают 9,2% больных. Наиболее часто используемый препарат — инфликсимаб (48% от всех назначений), адалимумаб получают 26% пациентов, и примерно с одинаковой частотой (8–8,6%) — тофацитиниб, устекинумаб, ведолизумаб. У 100% пациентов препараты ГИБП, как правило, назначены после нескольких курсов терапии ГКС, которые не привели к желаемому ответу [32].

По данным нашего Регистра, частота развития стероидрезистентности достигает 9,2% случаев, а стероидзависимости — 18%. На момент среза данных частота приема иммуномодуляторов составляла 38% среди всех наблюдаемых лиц с ВЗК, вероятно, оказывая влияние на частоту неудач терапии ГКС в сторону уменьшения.

Согласно данным Регистра, 69,3% пациентов нуждались в одной или более госпитализациях, а в 15,8% случаев пациентам выполнялись хирургические вмешательства, связанные с ВЗК. Безусловно, частота оперативных вмешательств при БК существенно превышает таковую при ЯК (22,7% vs 2,9%) (Рис. 15).

Предварительные «уроки» работы с Регистром пациентов с ВЗК

Потенциальные, на наш взгляд, проблемные «точки» ведения единого Регистра пациентов с ВЗК мы попытались отобразить схематично (Рис. 16), с предложением вариантов решения сложных вопросов.

Лидирующую позицию среди них занимают разрозненность имеющихся регистров и реестров, их отсутствие во многих регионах, что вызвано, в том числе, и сложностью заполнения, и дефицитом выделенных кадров. Вероятно, что активное внедрение онлайн-консультаций, создание унифицированных анкет, обучение среднего медицинского персонала технологии учета информации в базах данных, облегчит и ускорит процесс заполнения регистров. Кроме того, возможно привлечение и самих пациентов к внесению информации о течении своего заболевания в разделах динамического контроля, путем создания мобильных приложений в виде пациент-адаптированных опросников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные различных регистров и публикаций указывают на рост заболеваемости ВЗК в наши дни, длительный по времени срок постановки диагноза и трудности дифференциальной диагностики данной патологии подчеркивают необходимость поиска решений проблем, связанных с ВЗК.

Именно клинические регистры позволяют собирать данные о применении медицинских технологий и проводить мониторинг результатов терапии в условиях реальной клинической практики. Информация о пациентах с ВЗК, сведенная в единый Федеральный регистр, позволит получить цельную

картину о пациентах с ВЗК в стране. Кроме того, ведение Федерального регистра и фармако-экономическая оценка различных методов лечения позволит, на наш взгляд, оптимизировать расходы при лечении, обеспечить рациональное планирование и использование бюджетных средств.

Исследование не имело финансовой поддержки. The study had no financial support.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Бакулин И.Г., Скалинская М.И.

Сбор и обработка материалов: Скалинская М.И., Сказываева Е.В.

Написание текста: Скалинская М.И.

Редактирование: Сказываева Е.В., Бакулин И.Г.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Igor G. Bakulin, Maria I. Skalinskaya

Collection and processing of the material: Maria I. Skalinskaya, Ekaterina V. Skazyvaeva

Writing of the text: Maria I. Skalinskaya

Editing: Ekaterina V. Skazyvaeva, Igor G. Bakulin

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Бакулин Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-6151-2021; eLibrary SPIN: 5283-2032

Скалинская Мария Игоревна, к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0003-0769-8176; eLibrary SPIN: 2596-5555

Сказываева Екатерина Васильевна, к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-8563-6870; eLibrary SPIN: 5882-1152

INFORMATION ABOUT AUTHORS (ORCID)

Igor G. Bakulin, MD, PhD, Professor; ORCID: 0000-0002-6151-2021; eLibrary SPIN: 5283-2032

Maria I. Skalinskaya, MD, PhD, Associate Professor; ORCID: 0000-0003-0769-8176; eLibrary SPIN: 2596-5555

Ekaterina V. Skazyvaeva, MD, PhD, Associate Professor; ORCID: 0000-0002-8563-6870; eLibrary SPIN: 5882-1152

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Шелыгин Ю.А., Скалинская М.И. и соавт. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(1):27–35. DOI: 10.15690/vramn1219
2. Веселов А.В. Анализ данных медицинской статистики по вопросам оказания колопроктологической помощи населению города Москвы. *Клинический опыт Двадцатки*. 2014;24(4):26–29.
3. Биннатли Ш.А., Алешин Д.В., Куликов А.Э. и соавт. Качество жизни пациентов, оперированных по поводу язвенного коли-

та (обзор литературы). *Колопроктология*. 2019;18(1):89–100. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-89-100

4. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390(10114):2769–2778. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0

5. Gherin I, Khteeb N, Katz LH et al. Trends in the epidemiology of inflammatory bowel disease among Jewish Israeli adolescents: a population-based study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*.

2019;49(5):556–563. DOI: 10.1111/apt.15160

6. Park SH, Kim YJ, Rhee KH et al. A 30-year trend analysis in the epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong District of Seoul, Korea in 1986–2015. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019; jjz081. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz081

7. Bernstein CN, Nugent Z, Targownik LE et al. Predictors and risks for death in a population-based study of persons with IBD in Manitoba. *Gut*. 2015 Sep;64(9):1403–11. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307983.

8. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflammatory Bowel Disease*. 2013 Mar-Apr;19(4):789–99. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828029c0.

9. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017;1: 6–30. DOI: 10.33878/2073-7556-2017-0-1

10. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колопроктология*. 2020;19(2):8–38. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38

11. Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK et al. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort-An Epi-IBD Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019 Feb 1;13(2):198–208. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy154.

12. Кашников В.Н., Ачкасов С.И., Болихов и соавт. Результаты формирования первичных и вторичных тонкокишечных резервуаров при ЯК. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(5):73–77.

13. Angelo Viscido, Claudio Papi, Giovanni Latella et al. Has infliximab influenced the course and prognosis of acute severe ulcerative colitis? *Biologics*. 2019 Apr 9;13:23–31. DOI: 10.2147/BTT.S179006.

14. Candido FD, Fiorino G, Spadaccini M, et al. Are Surgical Rates Decreasing in the Biological Era In IBD?. *Current drug targets*. 2019;20(13):1356–1362. DOI: 10.2174/1389450120666190426165325.

15. Last JM. A Dictionary of Epidemiology. In: Last JM, Harris SS. (Hrsg.) New York: New York Oxford University Press; 2000.

16. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med*. 2000;342:1878–1886.

17. Van Vollenhoven RF, Askling J. Rheumatoid arthritis registries in Sweden. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S195–200.

18. Gordon H, Langholz E. The EpiCom Survey-Registries Across Europe, Epidemiological Research and Beyond. *J Crohns Colitis*. 2017 Aug 1;11(8):1019–1021. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx013. PMID: 28158624.

19. Simian D, Fluxá D, Flores L, Lubascher J, et al. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol*. 2016 June 14, 22 (22), C. 5267–5275.;

20. Бакулин И.Г., Жигалова Т.Н., Латария Э.Л. и соавт. Опыт внедрения федерального регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Санкт-Петербурге. *Фарматека*. 2017;55:56–59.

REFERENCES

1. Maev I.V., Shelygin Yu.A., Skalinskaya M.I. et al. Pathomorphosis of inflammatory bowel diseases. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(1):27–35. (in Russ.). DOI: 10.15690/vramn1219.

2. Veselov A.V. Analysis of medical statistics data on the provision of coloproctological care to the population of the city of Moscow. *Clinical experience of the G20*. 2014;4(24):S.26–29 (in Russ.).

3. Binnatli Sh.A., Aleshin D.V., Kulikov A.E. et al. Quality of

21. Осипенко М.Ф., Валуиских Е.Ю., Светлова И.О. и соавт. Регистр воспалительных заболеваний кишечника в г. Новосибирске: итоги — 2016. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2017;37(1):61–67.

22. Бакулин И.Г., Шкурко Т.В., Парфенов А.И., Князев О.В., и соавт. К вопросу о распространенности и заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника в Москве. *Фарматека*. 2016;2(315):69–73.

23. Абдулганиева Д.И., Бодрягина Е.С., Одинцова А.Х. Клинико-эпидемиологические показатели воспалительных заболеваний кишечника по Республике Татарстан. *Лечащий врач*. 2013;7:21–26.

24. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1116–1122. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03756

25. Walldorf J, Twarz M, Schober C, Michl P, Hammer T. High frequency of secondary, but not primary ocular manifestations of inflammatory bowel disease in patients treated at a tertiary care center. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(12):1502–1506. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001248

26. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernarakis A, et al. Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(4):429–436. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv232

27. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1794–1800. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000429

28. Roth N, Biedermann L, Fournier N, et al. Occurrence of skin manifestations in patients of the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *PLOS ONE*. 2019;14(1):e0210436. DOI: 10.1371/journal.pone.0210436;

29. van Erp SJ, Brakenhoff LK, van Gaalen FA, et al. Classifying Back Pain and Peripheral Joint Complaints in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Prospective Longitudinal Follow-up Study. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):166–175. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv195

30. Severs M, Spekhorst LM, Mangen MJJ, et al. Sex-Related Differences in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results of 2 Prospective Cohort Studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(6):1298–1306. DOI: 10.1093/ibd/izy004;

31. Roberts H, Rai SN, Pan J, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease and the influence of smoking. *Digestion*. 2014;90(2):122–129. DOI: 10.1159/000363228

32. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Маев И.В. и соавт. Фармакотерапия воспалительных заболеваний кишечника: управление эффективностью и безопасностью. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):841–852. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200982

33. Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015, 8 (12). C. 22529–22542.

34. Региональный регистр по болезни Крона как инструмент проспективного наблюдения за пациентами. *Практическая медицина*. 2014;1(4):17–19.

life in patients operated on for ulcerative colitis (literature review). *Koloproktologia*. 2019;18(1):89–100. (in Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-89-100

4. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390(10114):2769–2778. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0

5. Ghersin I, Khteeb N, Katz LH et al. Trends in the epidemiology

- of inflammatory bowel disease among Jewish Israeli adolescents: a population-based study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2019;49(5):556–563. DOI: 10.1111/apt.15160.
6. Park SH, Kim YJ, Rhee KH et al. A 30-year trend analysis in the epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong District of Seoul, Korea in 1986–2015. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;jjz081. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz081
 7. Bernstein CN, Nugent Z, Targownik LE et al. Predictors and risks for death in a population-based study of persons with IBD in Manitoba. *Gut*. 2015 Sep;64(9):1403–11. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307983.
 8. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflammatory Bowel Disease*. 2013 Mar-Apr;19(4):789–99. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828029c0.
 9. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A. et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological association and the Russian association of coloproctologists for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2017;1:6–30. (in Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2017-0-1
 10. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abduganieva D.I. et al. Crohn's disease. Clinical recommendations (Preliminary version). *Koloproktologia*. 2020;19(2):8–38. (in Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38
 11. Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK et al. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort-An Epi-IBD Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019 Feb 1;13(2):198–208. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy154.
 12. Kashnikov V.N., Achkasov S.I., Bolikhov et al. The results of the formation of primary and secondary small intestinal reservoirs in UC. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2014;24(5):73–77. (in Russ.).
 13. Angelo Viscido, Claudio Papi, Giovanni Latella et al. Has infliximab influenced the course and prognosis of acute severe ulcerative colitis? *Biologics*. 2019 Apr 9;13:23–31. DOI: 10.2147/BTT.S179006.
 14. Candido FD, Fiorino G, Spadaccini M, et al. Are Surgical Rates Decreasing in the Biological Era In IBD? *Current drug targets*. 2019;20(13):1356–1362. DOI: 10.2174/1389450120666190426165325.
 15. Last JM. A Dictionary of Epidemiology. In: Last JM, Harris SS. (Hrsg.) New York: *New York Oxford University Press*; 2000.
 16. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med*. 2000;342:1878–1886.
 17. Van Vollenhoven RF, Askling J. Rheumatoid arthritis registries in Sweden. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S195 — 200.
 18. Gordon H, Langholz E. The EpiCom Survey-Registries Across Europe, Epidemiological Research and Beyond. *J Crohns Colitis*. 2017 Aug 1;11(8):1019–1021. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx013. PMID: 28158624.
 19. Simian D, Fluxá D, Flores L, Lubascher J, et al. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol*. 2016 June 14; 22 (22), C. 5267-5275.;
 20. Bakulin I.G., Zhigalova T.N., Latariya E.L., et al. Experience of introduction of the Federal Registry of patients with inflammatory bowel diseases in Saint Petersburg. *Farmateka*. 2017;S5:56–59. (in Russ.).
 21. Osipenko M.F., Valuiskikh E.Yu., Svetlova I.O. et al. Register of inflammatory bowel diseases in Novosibirsk. 2016. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2017;37(1):61–67. (in Russ.).
 22. Bakulin I.G., Shkurko T.V., Parfenov A.I., Knyazev O.V., et al. On the issue of the prevalence and incidence of inflammatory bowel diseases in Moscow. *Pharmateka*. 2016;2(315):69–73. (in Russ.).
 23. Abduganieva D.I., Bodryagina E.S., Odintsova A.Kh. Clinical and epidemiological indicators of inflammatory bowel diseases in the Republic of Tatarstan. *Lechashchiiy vrach*. 2013;7:21–26. (in Russ.).
 24. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1116–1122. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03756
 25. Walldorf J, Twarz M, Schober C, Michl P, Hammer T. High frequency of secondary, but not primary ocular manifestations of inflammatory bowel disease in patients treated at a tertiary care center. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(12):1502–1506. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001248
 26. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernarakis A, et al. Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(4):429–436. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv232
 27. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1794–1800. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000429
 28. Roth N, Biedermann L, Fournier N, et al. Occurrence of skin manifestations in patients of the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *PLOS ONE*. 2019;14(1):e0210436. DOI: 10.1371/journal.pone.0210436;
 29. van Erp SJ, Brakenhoff LK, van Gaalen FA, et al. Classifying Back Pain and Peripheral Joint Complaints in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Prospective Longitudinal Follow-up Study. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):166–175. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv195
 30. Severs M, Spekhorst LM, Mangen MJJ, et al. Sex-Related Differences in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results of 2 Prospective Cohort Studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(6):1298–1306. DOI: 10.1093/ibd/izy004;
 31. Roberts H, Rai SN, Pan J, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease and the influence of smoking. *Digestion*. 2014;90(2):122–129. DOI: 10.1159/000363228
 32. Bakulin I.G., Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Maev I.V. et al. Pharmacotherapy of inflammatory bowel disease: management of efficacy and safety. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(8):841–852. (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200982
 33. Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015, 8 (12). C. 22529–22542.
 34. Regional registry for Crohn's disease as a tool for prospective monitoring of patients. *Prakticheskaya meditsina*. 2014;1(4):17–19. (in Russ.).