

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>



Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа Национального Регистра

Белоусова Е.А.², Шелыгин Ю.А.¹, Ачкасов С.И.¹, Хатьков И.Е.³, Бакулин И.Г.⁴, Скалинская М.И.⁴, Князев О.В.³, Каграманова А.В.³, Шкурко Т.В.¹, Нанаева Б.А.¹, Никитина Н.В.², Захарова М.Н.¹⁴, Тарасова Л.В.¹⁵, Алексеева О.П.¹³, Злобин М.В.¹³, Павленко В.В.¹¹, Мищенко Е.В.¹⁰, Долгушина А.И.⁸, Лахин А.В.⁹, Ткачев А.В.¹², Абдулганиева Д.И.⁵, Васильева О.В.⁶, Губонина И.В.⁷

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адила, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

²ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского (ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1, г. Москва, 129110, Россия)

³ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы (ш. Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия)

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия)

⁵ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (ул. Бутлерова, д. 49, Республика Татарстан, г. Казань, 420012, Россия)

⁶ГБУЗ Областная клиническая больница (Судогодское ш., д. 41, г. Владимир, 600023, Россия)

⁷ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» (ул. Академика Лебедева, д. 37, корп. 3, г. Санкт-Петербург, 195009, Россия)

⁸ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454092, Россия)

⁹ГУЗ «Липецкая областная клиническая больница» (ул. Московская, д. 6а, г. Липецк, 398055, Россия)

¹⁰ОГБУЗ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа (ул. Некрасова, д. 8/9, к. 2, г. Белгород, 308007, Россия)

¹¹ГБУЗ Ставропольская краевая клиническая больница (ул. Семашко, д. 1, г. Ставрополь, 355029, Россия)

¹²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия)

¹³ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» (ул. Родионова, д. 190, г. Нижний Новгород, 603126, Россия)

¹⁴ГАУЗ Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беяева (Октябрьский пр-т, д. 22, г. Кемерово, 650000, Россия)

¹⁵ФГБОУ ВО Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова Минздрава России (Московский пр-т, д. 15, г. Чебоксары, 428015, Россия)

РЕЗЮМЕ

Национальный Регистр пациентов воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в Российской Федерации (РФ) был создан для изучения эпидемиологических и клинических характеристик пациентов и оценки реальной клинической практики медикаментозного и хирургического лечения.

ЦЕЛЬ: анализ данных национального Регистра пациентов с ВЗК на территории РФ с изучением клинико-демографических характеристик, медицинского статуса пациентов, частоты использования различных классов лекарственных препаратов и характера ответа на лечение, оценки выживаемости ГИБП и причин их отмены.

МЕТОДЫ: с мая 2017 года по август 2021 года в Регистр включались деперсонифицированные данные взрослых пациентов ВЗК, как с ранее установленным диагнозом, так и с впервые диагностированными язвенным колитом (ЯК) или болезнью Крона (БК), находящихся на стационарном или амбулаторном лечении. Всего за этот период были внесены данные 3827 пациента (ЯК 2358, БК 1469) из 80 регионов РФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ: в нашей популяции соотношение ЯК: БК было 1,6:1. Распределение больных по полу было

одинаковым. Средний возраст пациентов в Регистре был $40,6 \pm 13,1$ (13–83 года) для ЯК и $38,5 \pm 14,3$ (15–75 лет) — для БК, половина пациентов находилась в возрастном интервале 21–40 лет для обоих заболеваний. Средний возраст начала заболеваний не отличался друг от друга и составил 35,3 года (12–75 лет) для ЯК и 31,2 год (14–72 года) — для БК. Длительность между началом симптомов и установлением диагноза была при ЯК — 13,2 мес., а при БК статистически значимо больше — 34,8 мес. ($P < 0,01$). Доля курильщиков при БК была статистически значимо выше, чем при ЯК (14,6% против 9,6%, соответственно, $P < 0,001$). Частота инвалидности также была достоверно больше при БК, чем при ЯК (41,7% против 29,8%, $P < 0,01$). Диагноз легкого ЯК был установлен в 36% случаев, среднетяжелый ЯК встречался у 48,9% больных, тяжелый ЯК — у 14,2% больных. Впервые была оценена частота сверхтяжелого ЯК (1%). Подавляющее большинство больных имели тотальный ЯК (56,8%), у 33% был левосторонний колит, у 9,4% — проктит. БК по локализации разделилась на илеоколит — 55,9%, терминальный илеит — 23,9%, колит — 20,2%, перианальные поражения отмечены в 32,5% случаев. Общая частота осложнений при БК составила 46% (681 больной), из них самыми частыми были стриктуры — 48% и свищи — 25,1%. Внекишечные проявления по частоте встречаемости не отличались при ЯК и БК и составили 20,1% (473 больных) и 24,5% (360 больных), соответственно. Из этого числа чаще встречались различные поражения суставов и позвоночника — 41,6% при ЯК, 42% — при БК, поражения кожи, глаз, слизистых оболочек и печени, анемии различного генеза. При лечении ВЗК чаще всего использовались стероиды (79,3% и 65% при ЯК и БК, соответственно), затем 5-АСК в 47% — при ЯК, 32,4% — при БК. Иммуносупрессоры при БК назначались достоверно чаще (28,4%), чем при ЯК (11%) ($p < 0,05$). ГИБП применялись у 20,6% больных ЯК и у 30% больных БК. Самая высокая 2-летняя выживаемость терапии была отмечена для устекинумаба при БК (96%), для тофацитиниба — при ЯК (89,3%) и для ведолизумаба как при ЯК, так и при БК (92,5% и 88,4%, соответственно). Выживаемость всех ингибиторов ФНО- α была примерно одинакова и варьировала в пределах 58,1–72,4% при ЯК и 60–70% — при БК. Достоверных различий по уровню выживаемости разных препаратов ни при ЯК, ни при БК не было отмечено. Самыми частыми причинами отмены ГИБП были недостаточная эффективность/потеря ответа как при ЯК, так и при БК. Второй по частоте причиной было достижение ремиссии и улучшение состояния пациентов. Чаще всего по этой причине отменяли цертолизумаба пэгол при БК — 22,7% случаев. Из-за побочных эффектов препаратов небольшое число больных прекратили лечение: по 1 пациенту на адалимумабе, голимумабе и тофацитинибе и 7 больных на инфликсимабе при ЯК. А при БК таких пациентов было по 5 на инфликсимабе и адалимумабе (9,6% и 7,5%, соответственно) и 2 больных (4,6%) — на цертолизумабе пэголе. К сожалению, частота отмены препаратов по немедицинским причинам составила значимую долю, которая варьировала от 7% до 50% для разных препаратов. У части больных причина отмены терапии осталась неизвестной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: трудности дифференциальной, часто несвоевременной диагностики БК и ЯК, преобладание осложненных и тяжелых форм на фоне роста заболеваемости и распространенности и, в тоже время, отсутствие адекватного статистического учета БК и ЯК, делают необходимым создание единого клинического Регистра больных ВЗК. Национальный Регистр больных ВЗК позволит получить целостную картину о ситуации ВЗК в стране, в том числе, оптимизировать использование бюджетных средств на лечение пациентов с БК и ЯК, обеспечив их рациональное планирование.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, эпидемиология, лечение, выживаемость ГИБП, национальный Регистр

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Исследование финансировалось за счет независимого гранта компании Pfizer.

АВТОРЫ НЕ ПОЛУЧАЛИ ФИНАНСОВУЮ И РЕДАКТОРСКУЮ ПОДДЕРЖКУ ОТ КОМПАНИИ PFIZER, СВЯЗАННУЮ С ПОДГОТОВКОЙ ДАННОГО ОБЗОРА

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Белоусова Е.А., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., и соавт. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа Национального Регистра. *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 1, с. 65–82. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>

Clinical and Demographic Features and Treatment Approaches for Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease, Ulcerative Colitis) in the Russia. The Primery Results of the Analysis of the National Register

Elena A. Belousova², Yuri A. Shelygin¹, Sergey I. Achkasov¹, Igor E. Khatkov³, Igor G. Bakulin⁴, Maria I. Skalinskaya⁴, Oleg V. Knyazev³, Anna V. Kagramanova³, Tatiana V. Shkurko¹, Bella A. Nanaeva¹, Nataliya V. Nikitina², Maria N. Zakharova¹⁴, Larisa V. Tarasova¹⁵,

Olga P. Alekseeva¹³, Maksim V. Zlobin¹³, Vladimir V. Pavlenko¹¹,
Elena V. Mishchenko¹⁰, Anastasiya I. Dolgushina⁸, Alexander V. Lakhin⁹,
Alexander V. Tkachev¹², Diana I. Abdulganieva⁵, Olga V. Vasilyeva⁶,
Irina V. Gubonina⁷

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Moscow Regional Research and Clinical Institute MONIKI (Shchepkina st., 61/2, bld. 1, Moscow, 129110, Russia)

³Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department (Entuziastov shosse, 86, Moscow, 111123, Russia)

⁴Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kirochnaya st., 41, St. Petersburg, 191015, Russia, Russia)

⁵Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Butlerova st., 49, Rep. Tatarstan, Kazan, 420012, Russia)

⁶Regional Clinical Hospital (Sudogodskoe shosse, 41, Vladimir, 600023, Russia)

⁷Military Medical Academy named S.M. Kirov (Academician Lebedev st., 37, bld. 3, St. Petersburg, 195009, Russia)

⁸South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Vorovsky st., 64, Chelyabinsk, 454092, Russia)

⁹Lipetsk Regional Clinical Hospital (Moskovskaya st., 6a, Lipetsk, 398055, Russia)

¹⁰Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph (Nekrasova st., 8/9-2, Belgorod, 308007, Russia)

¹¹Stavropol Regional Clinical Hospital (Semashko st., 1, Stavropol, 355029, Russia)

¹²Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Nakhichevan per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia)

¹³Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named N.A. Semashko (Rodionova st., 190, Nizhny Novgorod, 603126, Russia)

¹⁴State autonomous health care institution «Kuzbas regional clinical hospital named after S.V. Belyaev» (Ave. Oktyabrsky, 22, Kemerovo, 650000, Russia)

¹⁵Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Chuvash State University named after I.N. Ulyanov» (Moskovsky Ave., 15, Cheboksary, 428015, Russia)

ABSTRACT *The National Register of Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD) in the Russian Federation (RF) was established to study the epidemiological and clinical features and to evaluate the common conservative and surgical practice.*

AIM: to analyze the database of patients with IBD in the Russia including clinical and demographic features, medical status, the incidence of use of various classes of drugs and response to treatment, the survival rates of advanced therapy and the reasons for their cancellation.

METHODS: from May 2017 to August 2021, depersonalized data of 3,827 adult patients with IBD (ulcerative colitis (UC) — 2,358 pts, Crohn's disease (CD) — 1,469 pts) from 80 regions of the Russia were included in the register, both with previously and newly diagnosed UC or CD, who are in inpatient or outpatient care.

RESULTS: in Russian population, the ratio of UC:CD was 1.6:1. The distribution of patients by gender was the same. The average age of patients in the register was 40.6 ± 13.1 (13–83 years) for UC and 38.5 ± 14.3 (15–75 years) for CD, the half of patients were in the age range of 21–40 years for both diseases. The average age of disease onset did not differ for UC and CD and was 35.3 years (12–75 years) and 31.2 years (14–72 years), respectively. The duration between the onset of symptoms and the establishment of a diagnosis was 13.2 months in UC, and significantly longer in CD — 34.8 months ($P < 0.01$). The proportion of smokers in CD was significantly higher than in UC (14.6% vs. 9.6%, respectively, $P < 0.001$). The incidence of disability was also significantly higher in CD than in UC patients (41.7% vs. 29.8%, $P < 0.01$). The diagnosis of mild UC was established in 36% of cases, moderate UC occurred in 48.9% of patients, severe UC in 14.2% of patients. For the first time, the incidence of acute severe UC (1%) was estimated. The majority of patients had total UC (56.8%), 33.0 had left-sided colitis, and 9.4% had proctitis. In CD ileocolitis occurred in 55.9%, terminal ileitis — in 23.9%, colitis — in 20.2%, perianal lesions — in 32.5% of cases. The morbidity rate in CD was 46% (681 patients), the most common were strictures (48.0%) and fistulas (25.1%). The rate of extraintestinal manifestations did not differ in UC and CD was 20.1% (473 patients) and 24.5% (360 patients), respectively. Of these, musculoskeletal lesions were more common (41.6% in UC, 42% in CD), lesions of the skin, eyes, mucous membranes, liver, anemia were also noted. In the treatment of IBD, steroids were used most often (79.3% and 65% in UC and CD, respectively), followed by 5-ASA — 47% in UC, 32.4% in CD. Immunosuppressors in CD were prescribed significantly more often (28.4%) than in UC (11%) ($p < 0.05$). GEBDs (biotherapy) were used in 20.6% of UC patients and in 30% of CD patients. The highest 2-year survival of advanced therapy was noted for ustekinumab in CD (96%), tofacitinib in UC (89.3%), and vedolizumab in both UC and CD

(92.5% and 88.4%, respectively). The survival rates of all TNF- α inhibitors were approximately the same and varied within 58.1–72.4% in UC and 60–70% in CD. The most common reasons for cancel of advanced treatment were lack of efficacy/loss of response in both UC and CD. The second common reason was achieving remission. Certolizumab pegol in CD was canceled for this reason most often (22.7%). A small number of cancelled treatment due to adverse events: for UC — 1 patient each on adalimumab, golimumab, and tofacitinib, and 7 patients on infliximab, for CD — 5 patients on infliximab and adalimumab (9.6% and 7.5%, respectively) and 2 patients (4.6%) on certolizumab. Unfortunately, the proportion of cancel for non-medical reasons was significant and varied from 7% to 50% for different agents. In some patients, the reason for therapy cancel remained unknown.

CONCLUSION: the difficulties of differential, often untimely diagnosis of CD and UC, the predominance of complicated and severe forms against the background of an increase in incidence and prevalence, and at the same time the lack of adequate statistical accounting of CD and UC, make it necessary to create a unified clinical register for patients with IBD. The register of IBD patients will provide a holistic picture of the IBD situation in the country, including optimizing the budget funds for the treatment of patients with CD and UC, ensuring their rational planning.

KEYWORDS: Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, epidemiology, treatment options, biologics persistence (survival), national registry

CONFLICT OF INTEREST: Research was funded by an independent grant from Pfizer. The authors did not receive financial and editorial support from Pfizer related to the preparation of this review

FOR CITATION: Belousova E.A., Shelygin Y.A., Achkasov S.I., et al. Clinical and Demographic Features and Treatment Approaches for Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease, Ulcerative Colitis) in the Russia. The Primery Results of the Analysis of the National Register. *Koloproktologia*. 2023;22(1):65–82. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Шельгин Юрий Анатольевич, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (499) 642-54-40; e-mail: info@gnck.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Yuri A. Shelygin, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; phone: +7 (499) 642-54-40; e-mail: info@gnck.ru

Дата поступления — 28.11.2022

Received — 28.11.2022

После доработки — 26.12.2022

Revised — 26.12.2022

Принято к публикации — 20.02.2023

Accepted for publication — 20.02.2023

ВВЕДЕНИЕ

Изучение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), сохраняет свою актуальность в течение нескольких десятилетий. Это объясняется неуклонным ростом заболеваемости, расширением географии ВЗК, недостатком знаний об их этиологии и патогенезе и несовершенством лечебных подходов, несмотря на постоянное увеличение терапевтических возможностей. Оба заболевания имеют четкую социальную направленность, поскольку основная когорта заболевших — это лица молодого, трудоспособного, репродуктивного возраста, относящиеся к категории «длительно болеющих», нуждающиеся в частых госпитализациях и имеющие инвалидность [1–3]. Во всех странах ВЗК накладывают значительное экономическое бремя на национальные системы здравоохранения из-за прогрессирующего течения, дорогостоящих лекарственных препаратов, тяжелых кишечных осложнений, госпитализаций и операций на кишечнике [4–6]. Максимальная распространенность ВЗК в Европе составляет 505/100000 населения для ЯК и 322/100000 — для БК. В Северной Америке распространенность БК выше, чем ЯК: 319 и 249 на 100 тысяч, соответственно. Самая высокая заболеваемость ЯК 24,3 /100000 отмечена в Европе,

19,2/100000 в Северной Америке. Для БК эти показатели составляют 12,7/100000 в Европе и 20,2/100000 в Северной Америке. Растет заболеваемость в Азии, на Среднем Востоке и в Китае [7–11]. Количество эпидемиологических исследований с каждым годом увеличивается, из них 75% исследований по БК и 60% по ЯК демонстрируют постоянный рост заболеваемости ВЗК [3]. Отмечены значимые различия уровня заболеваемости и распространенности ВЗК между северными и южными странами и между западными и восточными странами в Европе с преобладанием наиболее высоких показателей в северных и западных территориях, но с постоянным их ростом в восточном направлении [12,13]. Поскольку Россия занимает географическое положение между Западом и Востоком, то крайне важно знать истинные основные эпидемиологические показатели по стране, однако в настоящее время сведения о распространенности и заболеваемости ВЗК в РФ крайне ограничены, представлены частичными данными из региональных Регистров и в значительной степени отличаются друг от друга [14,15]. Так, в Московской области заболеваемость ВЗК составляет 5,1/100000, а распространенность 60,7/100000 [13,14]. В Иркутске распространенность ВЗК равна 74,9/100000, а в Республике Татарстан 40/100 000 населения [14,15]. Полноценное изучение российских эпидемиологических показателей может быть доступно в рамках

Таблица 1. Участники проекта «Национальный Регистр ВЗК в РФ»
Table 1. Participants of the project “National Register of IBD in the Russian Federation”

Территориальный округ	Регион	Число больных	Территориальный округ	Регион	Число больных
Центральный	Москва	1196	Уральский	Курганская область	7
	Белгородская область	93		Свердловская область	9
	Брянская область	10		Тюменская область	9
	Владимирская область	43		Ханты-Мансийский автономный округ — Югра	5
	Воронежская область	21		Челябинская область	60
	Ивановская область	8		Ямало-Ненецкий автономный округ	10
	Калужская область	17		Дальневосточный	Амурская область
	Костромская область	8	Забайкальский край		1
	Курская область	7	Камчатский край		9
	Липецкая область	61	Магаданская область		1
	Московская область	406	Приморский край		1
	Орловская область	9	Республика Бурятия		1
	Рязанская область	10	Республика Саха (Якутия)		2
	Смоленская область	25	Сахалинская область	3	
	Тамбовская область	15	Приволжский	Кировская область	6
	Тверская область	28		Нижегородская область	188
	Тульская область	26		Оренбургская область	4
	Ярославская область	17		Пензенская область	9
	Северо-западный	Архангельская область		6	Пермский край
Вологодская область		15		Республика Башкортостан	7
Калининградская область		20		Республика Марий Эл	2
Ленинградская область		23		Республика Мордовия	17
Мурманская область		9		Республика Татарстан	24
Новгородская область		11		Республика Удмуртия	5
Псковская область		12	Республика Чувашия	62	
Республика Карелия		6	Саратовская область	9	
Республика Коми		11	Ульяновская область	6	
С-Петербург		653	Северокавказский	Кабардино-Балкарская республика	10
Южный	Астраханская область	10		Карачаево-Черкесская республика	3
	Волгоградская область	26		Республика Дагестан	49
	Краснодарский край	14		Республика Ингушетия	3
	Ростовская область	48		Республика Северная Осетия — Алания	18
	Республика Адыгея	2		Ставропольский край	154
	Республика Калмыкия	5		Чеченская республика	8
	Республика Крым	8			
	Севастополь	1			
Сибирский	Алтайский край	2			
	Иркутская область	3			
	Кемеровская область	197			
	Красноярский край	4			
	Омская область	5			
	Республика Тыва	2			
	Республика Хакассия	1			
	Томская область	2			

постоянно действующего национального Регистра ВЗК.

Социально-демографические и клинические характеристики ВЗК, равно как и лечебные подходы уже были изучены в ряде крупных российских исследований, таких как ESCApe, ESCApe-2, INTENT [16,17]. Это были хорошо организованные, мультицентровые, наблюдательные исследования с достаточной

выборкой пациентов, продемонстрировавшие ряд тенденций, совпадающих с мировыми трендами и ряд эпидемиологических особенностей, отличающихся от общих закономерностей. Несмотря на убедительные результаты, эти исследования не отражают развернутую картину о ВЗК по стране в целом, т.к. они были поперечными (одномоментными) и проводились на базе ведущих специализированных центров

ВЗК лишь в некоторых регионах. Так, в исследовании ESCAре приняли участие 17 регионов, в ESCAре-2 и INTENT — по 7 регионов. Этого, конечно, недостаточно, чтобы полностью охарактеризовать состояние дел и проблему ВЗК в национальном масштабе. Более полную картину состояния любой медико-социальной проблемы могут дать Регистры пациентов.

Регистр — это организованная система сбора, учёта и хранения унифицированной информации о пациентах, что дает возможность оценить реальные долгосрочные данные, касающиеся эффективности и безопасности терапии, отдаленных исходов заболевания и лечения, затрато-эффективности и других параметров. На эти вопросы не могут дать полный ответ рандомизированные и когортные клинические исследования, поскольку они ограничены дизайном и конечными точками, строгими критериями включения/исключения и целевой когортой пациентов. В настоящей статье представлены первые результаты национального Регистра ВЗК в России.

ЦЕЛЬ

Анализ данных национального Регистра пациентов с ВЗК на территории РФ с изучением клинико-демографических характеристик, медицинского статуса пациентов, частоты использования различных классов лекарственных препаратов и характера ответа на лечение, оценки выживаемости ГИБП и причин их отмены.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В Регистр были включены пациенты ВЗК, как с ранее установленным диагнозом, так и с впервые диагностированными ЯК или БК, находящиеся на стационарном или амбулаторном лечении. Для заполнения Регистра была разработана специальная форма учета пациентов с перечнем ключевых вопросов, касающихся демографических и социальных характеристик, особенностей течения заболеваний, осложнений и вариантов лечения ЯК и БК. Сбор и анализ данных проводился в период с мая 2017 по август 2021 года включительно. В Регистр были внесены данные 3827 пациентов (ЯК 2358, БК 1469) из 78 регионов РФ.

Статистическая обработка

Статистическую обработку данных выполняли в программе IBMSPSS Statistics. Для обобщения и оценки демографических непрерывных и дискретных переменных применяли методы описательной статистики. Количественные переменные были описаны

Таблица 2. Возрастная характеристика больных ВЗК (годы)

Table 2. Age characteristics of IBD patients (years)

Показатель	ЯК	БК
Кол-во больных	2358	1469
Средний возраст пациентов	40,6	38,5
Стандартное отклонение	13,1	14,3
Минимум	13	15
Максимум	83	75
Медиана	38	36

с использованием средних значений, стандартного отклонения, минимума, максимума и медианы. Качественные переменные характеризовались абсолютной и относительной (%) частотой. Абсолютные цифры и проценты были рассчитаны для пациентов в пределах каждого класса болезней. Сравнение качественных переменных в двух независимых группах проводили с помощью критерия χ^2 .

Все пациенты ВЗК подписывали информированное согласие на включение своих деперсонифицированных данных в национальный Регистр.

Техническая поддержка платформы Регистра: Объединенная Система Медицинской Информатизации (РОСМЕД.ИНФО).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Демографические и социально-экономические характеристики

Частота ВЗК в зависимости от пола и возраста

В Регистр было включено 2358 больных ЯК и 1469 больных БК (соотношение ЯК:БК = 1,6:1). Распределение больных по полу, представленное на рисунке 1, продемонстрировало равную долю мужчин и женщин при обоих заболеваниях без преобладания одного из полов, что соответствует данным предыдущих исследований в России [16,17,20] и эпидемиологическим трендам в мире [3,18,19].

Возрастная характеристика больных ЯК и БК, включенных в Регистр, приведена в таблице 2 и на рисунке 2. Возраст пациентов, включенных в Регистр, колебался в значительном интервале от 13–15 до 75–83 лет как при ЯК, так и при БК. Средний возраст составил 40,6 лет при ЯК и 38,5 лет — при БК. Подавляющее большинство пациентов ВЗК представлено молодыми людьми в возрастных категориях 21–30 и 31–40 лет для обоих заболеваний, что составляет 48,5% — в группе ЯК и 55,4% — в группе БК. Статистически значимых возрастных отличий между ЯК и БК ни в одной возрастной группе не отмечено.

Таблица 3. Возраст начала ВЗК в России (годы) в 2014 и 2021 гг.
Table 3. Age of the beginning of IBD in Russia (years) in 2014 and 2021

Показатель	Язвенный колит		Болезнь Крона	
	Регистр (2021)	ESCAPE-2 (2014)	Регистр (2021)	ESCAPE-2 (2014)
Кол-во больных	2358	666	1469	333
Средний возраст начала болезни	35,3	36,4	31,2	32,6
Минимум	12	2	14	10
Максимум	75	75	72	75
Медиана	33	32	29	34

Возраст начала ВЗК

Одной из важных характеристик ВЗК считается возраст начала заболевания. Именно эта характеристика определяет социальную составляющую болезни, т.к. во всем мире основной контингент заболевших — лица молодого возраста 20–40 лет. Эта тенденция многократно подтверждена в странах Европы, Азии и Америки, равно как и в России в более ранних исследованиях [3,16–18,20]. Возраст начала заболевания в значительной мере определяет фенотип и прогноз заболевания, что особенно ярко выражено

при БК, при которой ранний возраст начала болезни является одним из факторов осложненного течения и негативного прогноза [21–25].

В нашем национальном Регистре средний возраст начала ВЗК был практически одинаков (34,2 года — при БК и 36,1 года — при ЯК) и соответствовал этой общей тенденции (Табл. 3).

Мы сравнили средний возраст начала ВЗК по Регистру (2021 г.) и по данным исследования ESCAPE-2 (2014 г.). Убедительных данных о возрастных сдвигах дебюта заболеваний за прошедшие 7 лет отмечено не было ни при ЯК, ни при БК (Табл. 3). В настоящее время в некоторых странах отмечен рост заболеваемости ВЗК в возрасте старше 60 лет [3,9]. Это важный фактор плохого прогноза ЯК, т.к. у этой категории больных повышена вероятность ранних колэктомий и риск развития колоректального рака [21,24–26]. Данные нашего Регистра пока не свидетельствуют о такой тенденции в России.

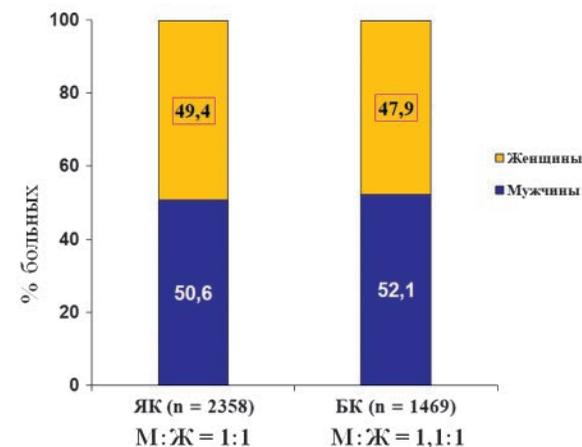


Рисунок 1. Соотношение мужчин и женщин при ЯК и БК по данным Национального Регистра

Figure 1. The ratio of males and females with UC and CD according to the National Register

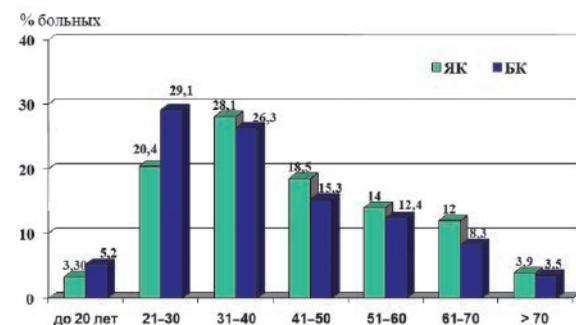


Рисунок 2. Возраст больных ВЗК в РФ на момент включения в Национальный Регистр

Figure 2. Age of patients with IBD in the Russian Federation at the time of inclusion in the National Register

Сроки и возраст установления диагноза

По данным Регистра, средний возраст установления диагноза ЯК и БК (36,1 г. и 34,2 г., соответственно) практически не отличался от возраста начала болезни (35,3 г. и 31,2 г., соответственно) (Рис. 3).

Эти данные говорят о том, что диагноз ВЗК устанавливается достаточно быстро, т.е. через короткое время после появления симптомов. Вместе с тем, анализ Регистра демонстрирует, что средняя длительность ВЗК от начала симптомов до установления диагноза, в целом, по стране остается достаточно большой и составляет 2,9 года (34,8 мес.) — при БК и 1,1 года (13,2 мес.) — при ЯК (Рис. 4).

По-видимому, это противоречие показателей требует уточнения по мере увеличения количества больных в Регистре. При сравнении сроков установления диагноза в исследовании ESCAPE и в Регистре было показано, что этот период сократился с 44,4 мес. до 34,8 мес. — при БК и с 18 мес. до 13,2 мес. — при ЯК (Рис. 4). Видимо, на уменьшение сроков диагностики повлияло улучшение информированности врачей о ВЗК и расширение диагностических возможностей. Вероятно также, что диагноз ставится более быстро при яркой, манифестной картине ВЗК, что бывает далеко не всегда. Так, в Регистре средняя длительность

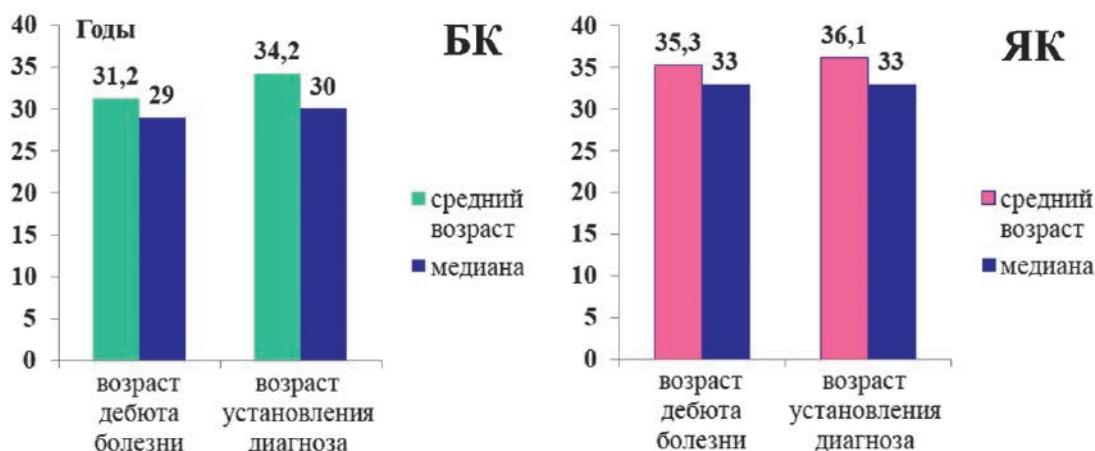


Рисунок 3. Возраст дебюта заболевания и возраст установления диагноза при ВЗК по данным Национального Регистра
Figure 3. Age of disease onset and age of diagnosis in IBD according to the National Registry

установления диагноза при острой форме ВЗК, одинаковая для ЯК и БК, составила 1,6 года (19,2 мес.), что недопустимо много для остро протекающей атаки, но меньше, чем при непрерывной и рецидивирующей формах заболеваний (Рис. 4). По-прежнему остаются пациенты, у которых установление диагноза затягивается на длительный период. По данным Регистра, максимальная длительность периода диагностики составила 72 мес. (6 лет) как при БК, так и при ЯК. Следует, однако, отметить, что и этот период сократился по сравнению с данными 2012–2014 гг. (Рис. 4) [16]. Задача изучения причин поздней диагностики

ВЗК при анализе Регистра не ставилась. Можно предположить, что это обусловлено, с одной стороны, недостаточными знаниями широкого круга врачей при не типичной клинической картине ВЗК, а с другой стороны, недостаточной комплаентностью пациентов и их поздней обращаемостью к врачу при легких симптомах болезни. В любом случае, позднее установление диагноза может привести к развитию тяжелых осложнений и оперативному вмешательству. Интересно отметить, что между сроками диагностики БК и ЯК выявлена значимая достоверная разница. Длительность периода установления диагноза

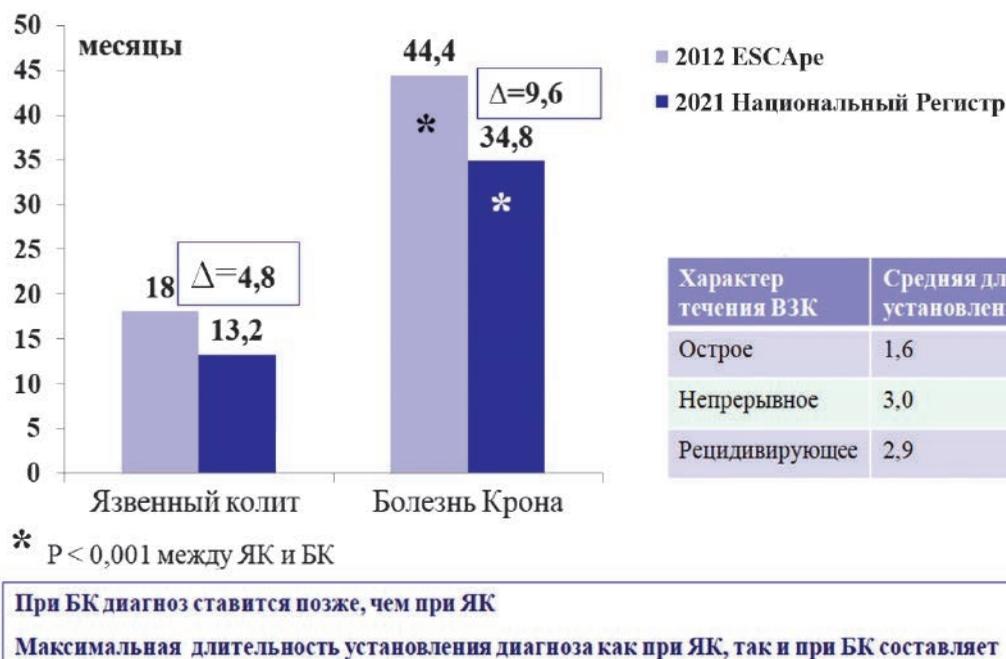


Рисунок 4. Продолжительность заболевания от первых симптомов до установления диагноза (месяцы)
Figure 4. Duration of the disease from the first symptoms to diagnosis (months)

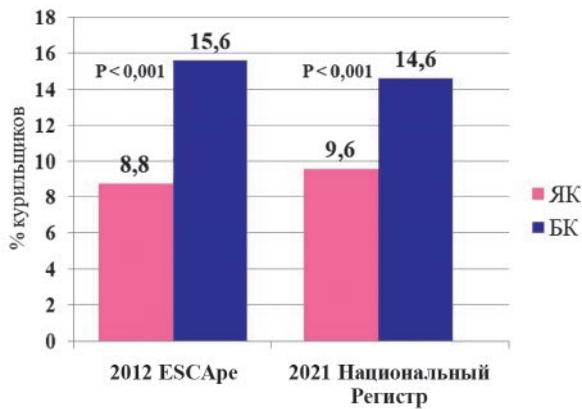


Рисунок 5. Статус курения при ВЗК. Доля пациентов-курильщиков при ЯК и БК

Figure 5. Smoking status in IBD. The proportion of patients who smoke in UC and CD

при БК более, чем в 2 раза больше, чем при ЯК, и эта тенденция сохраняется по настоящее время (Рис. 4). Аналогичные данные были получены в большом европейском исследовании, где было показано, что 20% больных БК не имеют диагноза более чем через год от начала симптомов, в то время как таких больных ЯК всего 9% [27].

Факторы риска развития ВЗК (Курение)

Влияние никотина на развитие ВЗК давно и хорошо известно, причем это разнонаправленное влияние при БК и ЯК. При БК курение считается одним из наиболее важных факторов риска развития и плохого прогноза заболевания. Было установлено, что курение повышает риск формирования БК более, чем в два раза, а число курильщиков в когорте больных БК достоверно выше, чем в общей популяции [28–31].

При ЯК никотин не только не оказывает негативного влияния на течение заболевания, но наоборот, является протективным фактором. Заболеваемость ЯК среди курильщиков ниже, чем в популяции, а доля курящих среди пациентов ЯК меньше, чем в популяции больных без ЯК [28–31]. Данные Регистра продемонстрировали аналогичную тенденцию среди российских пациентов: доля курильщиков при БК была статистически значимо выше, чем при ЯК (14,6% против 9,6%, соответственно) (Рис. 5). Аналогичные данные, полученные в исследовании ESCAPE [16], также приведены для сравнения на рисунке 5. Такие же результаты получены в исследовании INTENT [17]. Таким образом, данные российского национально-Регистра о статусе курения у больных и влиянии курения на ВЗК, в целом, соответствуют международным трендам. Средний стаж курения у наших пациентов с ЯК и БК был одинаков: 16,5 и 17 лет, соответственно.

Трудовой статус (инвалидность)

Частоту выхода на инвалидность больных ВЗК в России необходимо оценивать не только для Регистрации тяжелых, осложненных форм заболевания, требующих пересмотра проводимого лечения, но и с позиций возможности льготного лекарственного обеспечения, особенно дорогостоящими генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Среди пациентов с БК доля инвалидов была статистически значимо выше — 44,1% (648 чел.), чем при ЯК — 32,2% (759 чел.) ($P < 0,001$). Однако часть этих пациентов имели инвалидность по другим заболеваниям, не связанным или косвенно связанным с ВЗК (5,1% и 7,1%, соответственно) (Рис. 6). Чаще всего это были ревматические и кожные болезни,

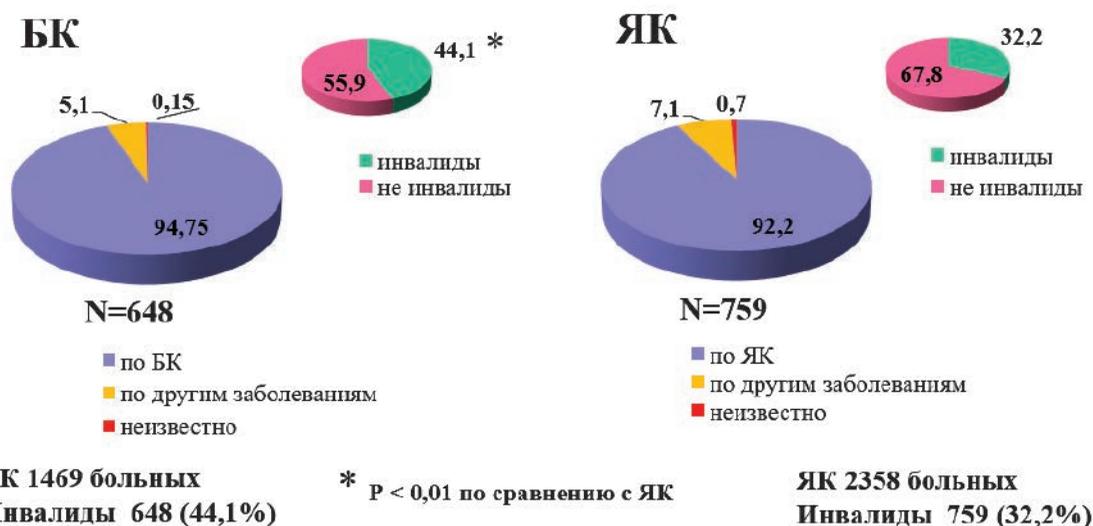


Рисунок 6. Частота и причина инвалидности ВЗК по данным Национального Регистра (%)

Figure 6. Rate and cause of disability of IBD according to the National Register (%)

в ряде случаев сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. Сведений по 0,15 и 0,7% больных не было. Таким образом, инвалидность непосредственно по БК имели 41,7%, по ЯК — 29,8%. Именно эти пациенты могли иметь льготу на лекарственное обеспечение.

Клинические параметры ВЗК

Тяжесть течения ВЗК

Для оценки тяжести (активности) обострения ЯК использовали шкалу Мэйо или критерии тяжести Truelove-Witts, рекомендованные в России [32]. По данным Регистра, оценка тяжести была доступна только для ЯК. Соотношение разных по тяжести форм ЯК приведено на рис. 7. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями и Монреальской классификацией [33] был выделен легкий ЯК (36%), среднетяжелый ЯК (48,9%), тяжелый ЯК (14,2%). Впервые статистически была оценена частота сверхтяжелого ЯК (1%), который был включен в клинические рекомендации лишь в 2020 г. [32]. Следует отметить, что соотношение групп больных с разной степенью тяжести в национальном Регистре и в исследовании в ESCAPE [16] было разным: легкий ЯК в Регистре составил 36% против 16% в ESCAPE, доля тяжелого ЯК, наоборот, была ниже — 14,2% против 31%. Доля среднетяжелого ЯК была одинакова (Рис. 7). Такая разница в оценке степени тяжести в Регистре и в ESCAPE, с нашей точки зрения, интересна с двух позиций: во-первых, за 9-летний период улучшилась диагностика легких форм ЯК; во-вторых, мы полагаем, что эти различия в данных демонстрирует преимущества оценки показателей по Регистру со значительно большим охватом территорий и населения по сравнению с когортными исследованиями.

Наши данные совпадают с европейскими по соотношению разных по тяжести форм ЯК [6]. Данные по тяжести БК в Регистре, к сожалению, не были доступны.

Протяженность воспаления при ЯК

Протяженность воспаления при ЯК, оцененная в соответствии с Монреальской классификацией, по которой выделяют дистальный колит (проктит), левосторонний колит и тотальный колит (панколит), представлена на рисунке 8 [33]. У подавляющего большинства пациентов был установлен панколит (56,8%); левосторонний колит диагностирован более чем у трети больных; проктит встречался всего у 9,4% пациентов. Такая небольшая доля пациентов с дистальным поражением свидетельствует о недостаточной их диагностике. По разным причинам эти пациенты не попадают в зону внимания врачей, что может негативно сказаться на прогнозе и исходах заболевания, т.к. было показано, что с течением времени ЯК может прогрессировать с увеличением протяженности [34]. Так, у 15% пациентов через 9 лет длина поражения может увеличиться, и проктит переходит в распространенные формы ЯК [35]. Статистические различия между тотальным и левосторонним колитом достоверны, также как различия между левосторонним и дистальным колитом ($p < 0,001$). Таким образом, результаты обработки данных Регистра показали, что в настоящее время в РФ преобладает ЯК с распространенным характером воспаления (левосторонним и тотальным). Европейская популяция демонстрирует значительно более высокие показатели частоты дистального колита, варьирующие в разных странах и разных временных интервалах от 27% до 60% [6,36].

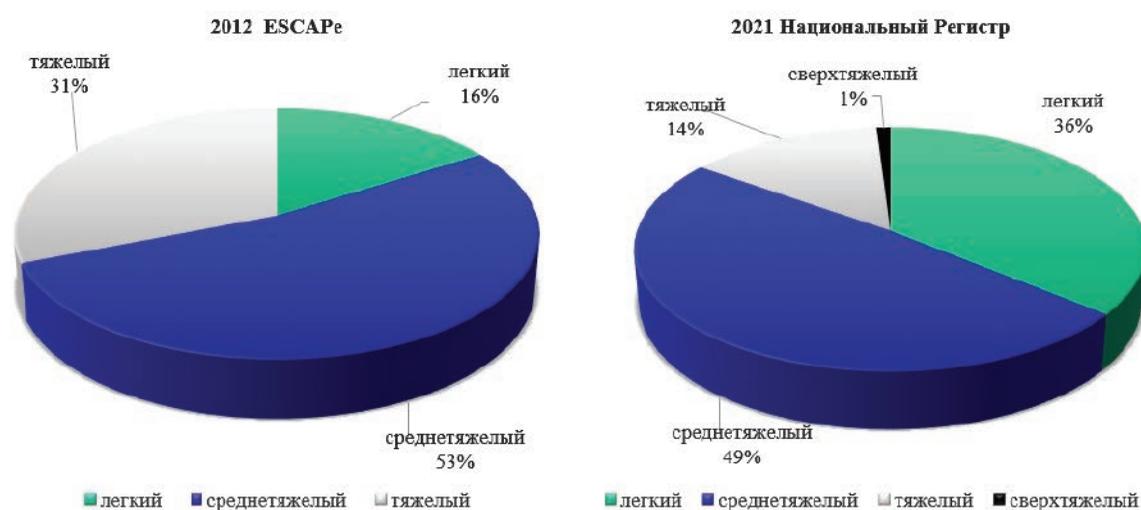


Рисунок 7. Тяжесть ЯК в России
Figure 7. The severity of the UC in Russia

Локализация поражения при БК

Локализацию БК также оценивали по Монреальской классификации [33]. Более, чем у половины пациентов (55,9%) было диагностировано сочетанное поражение (илеоколит) (Рис. 9). Таких пациентов было достоверно больше ($p < 0,05$), чем больных с терминальным илеитом (23,9%) и колитом (20,2%). Другие локализации (тощая кишка, верхние отделы ЖКТ) в Регистре не были выделены самостоятельно, а встречались в сочетании с тремя основными. Перианальные поражения были отмечены у 32,5% пациентов БК, как правило, в сочетании с другой локализацией, лишь у 8% больных — как единственный очаг поражения, что было включено в группу больных с колитом. В целом результаты Регистра совпадают с более ранними данными по РФ [16,17].

Осложнения и фенотип БК

Общая частота осложнений при БК в Регистре зарегистрирована у 676 (46,0%) пациентов, осложнений не было у 793 (54,0%) больных, у которых БК можно охарактеризовать как просветную (люминальную, воспалительную). Свищевая форма БК (свищи наружные

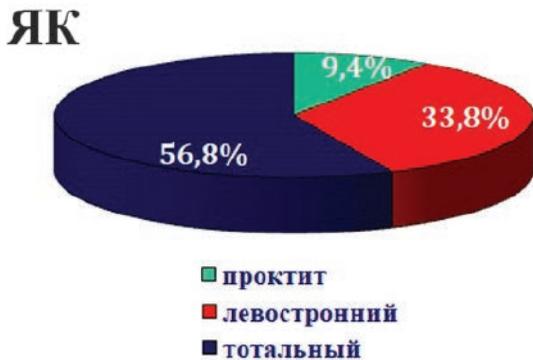


Рисунок 8. Протяженность ЯК по данным Национального Регистра

Figure 8. The extent of UC according to the National Register



Рисунок 9. Локализация БК по данным Национального Регистра

Figure 9. Localization of Crohn's disease according to the National Register

Таблица 4. Частота и характер внекишечных проявлений при ВЗК в Национальном Регистре (%)

Table 4. Rate and nature of extraintestinal manifestations in IBD in the National Register (%)

Вид ВКП	ЯК, n = 2358	БК, n = 1469
Все ВКП	20,1 (n = 473)	24,5 (n = 360)
Поражение суставов и позвоночника	41,6	42,0
Поражение кожи и слизистых	16,1	17,3
Поражение печени	17,0	13,3
Поражение глаз	5,2	3,6
Поражение системы крови	15,6	12,0

*В таблице частота отдельных видов ВКП приведена по отношению к общему числу ВКП.

и внутренние, разной локализации) диагностирована у 25,1% больных. Стриктуры сформировались у 48% пациентов, но установить точную частоту стриктурирующего фенотипа БК по данным Регистра не представляется возможным, т.к. у части пациентов были зарегистрированы одновременно или последовательно и свищи, и стриктуры (Рис. 10). Частота и характер осложнений ЯК в Регистре не отражены.

Внекишечные проявления

Внекишечные проявления (ВКП) чаще всего отражают аутоиммунный компонент в патогенезе ВЗК [37] и наблюдаются обычно при тяжелом течении [34–36]. В европейском консенсусе приводятся данные о значительно большей частоте ВКП при БК по сравнению с ЯК и отмечается, что как минимум одно ВКП встречается у 50% пациентов ВЗК [37]. В отличие от западных стран, частота ВКП среди пациентов в нашем национальном Регистре не отличалась достоверно при ЯК и БК и составила 20,1% (473 больных) и 24,5% (360 больных), соответственно (Табл. 4).

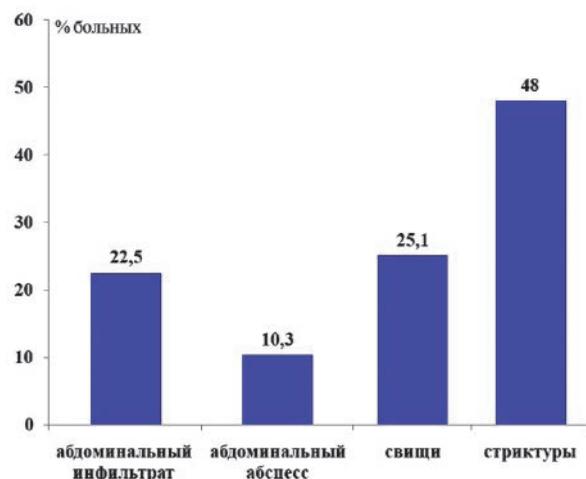


Рисунок 10. Частота и характер осложнений при БК

Figure 10. The incidence and nature of complications in Crohn's disease

Это ниже, чем предыдущие результаты по РФ [16,17] и ниже данных большинства зарубежных публикаций [38–41]. Как и в большинстве исследований самыми частыми среди всех ВКП оказались поражения суставного аппарата, включая периферические артриты, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит (Табл. 4), что полностью совпадает с данными из международных источников [37]. Значимых различий в частоте отдельных ВКП при ЯК и БК отмечено не было.

Кожные поражения в нашей популяции были типичны (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, псориаз, атопический дерматит) [42,43]. Вовлечение слизистых оболочек было представлено афтозным стоматитом, а поражение — глаз увеитом и иридоциклитом. Среди поражений печени фигурировали первичный склерозирующий холангит при ЯК, аутоиммунный гепатит и перекрестный синдром. ВКП со стороны системы крови включали анемию различного генеза. Знание характера ВКП имеет большое значение для ранней диагностики ВЗК, когда кишечные симптомы болезни могут отсутствовать или протекают субклинически, а заболевание манифестирует ВКП [37].

Характеристика лечения

Была проведена оценка частоты использования разных групп лекарственных препаратов, включая препараты 5-АСК, глюкокортикостероиды (ГКС), иммуносупрессоры (ИС) и ГИБП. Кроме того, оценивали выживаемость терапии ГИБП, частоту и причины отмены ГИБП. Основные результаты приведены на рис.11, где можно увидеть, как изменилась реальная практика лечебных подходов в РФ за 9 лет, т.е. как отличаются данные Регистра от результатов первого исследования ESCAPE 2012 года [16].

Прежде всего, обращает на себя внимание уменьшение частоты использования препаратов 5-АСК практически вдвое с 2012 г. по настоящее время (с 88,7% до 47% — при ЯК, с 69,7% до 32,4% — при БК). Такую динамику важно отметить для ЯК, поскольку хорошо известно, что 5-АСК рекомендованы при легком и среднетяжелом течении заболевания, но не эффективны при тяжелом течении [32,44,45]. Доля больных с легким ЯК в Регистре составила 36%, а со среднетяжелым — около 49% (Рис. 7). Из сопоставления этих цифр можно предположить, что месалазины получали в основном пациенты с легким ЯК и небольшая часть больных с ЯК средней тяжести. Формула проста: 47% назначений 5-АСК, из них 36% — легкий ЯК и оставшиеся 11% пришлось на ЯК средней тяжести. Конечно, категорично утверждать, что распределение было именно таким не совсем корректно, но, учитывая положения клинических рекомендаций, это наиболее вероятно. В любом случае отличия

при сравнении с 2012 г. отчетливы и можно констатировать, что препараты 5-АСК при ЯК стали назначать более правильно.

К сожалению, этого нельзя сказать о БК. Хотя частота назначения 5-АСК при БК снизилась за 9 лет более чем в два раза, но сам факт говорит о том, что врачи по-прежнему не принимают во внимание ту часть клинических рекомендаций, в которых четко отражена низкая эффективность 5-АСК при БК [45–49].

Неизвестно, назначалась 5-АСК самостоятельно или в комбинации с другими классами препаратов, в частности с ГКС. Это также важный момент, т.к. больные, нуждающиеся в ГКС, как правило, не отвечают на препараты 5-АСК. Такая комбинация не целесообразна и увеличивает стоимость лечения. Не исключено, что пациенты получали комбинацию 5-АСК и ГКС, 5-АСК и ИС, и даже комбинацию 5-АСК и ГИБП. Такие варианты часто встречаются в российской клинической практике, что было показано в исследовании INTENT [17], хотя подобные комбинации не соответствуют клиническим рекомендациям [46–48]. В дальнейшем целесообразно включить в Регистр данные о практике комбинированной терапии.

В отношении ГКС можно лишь сказать, что частота их использования при ВЗК за 9 лет не изменилась, но даже несколько увеличилась (Рис. 11). Из данных Регистра пока неизвестно назначались ли ГКС повторными курсами и как длительно. В исследовании INTENT [17] было продемонстрировано, что пациенты в России получали от 2 до 7 повторных курсов ГКС, что также не соответствует российским и международным клиническим рекомендациям. Этот раздел также целесообразно включить в Регистр.

Обращает на себя внимание практически одинаковая частота применения ИС (преимущественно тиопуринов) в 2012 и 2021 гг. и статистически значимые различия по частоте использования ИС при ЯК и БК, причем эта тенденция за 9 лет не изменилась (Рис. 11). Причина таких различий не ясна, т.к. показания для применения ИС при ЯК и БК одни и те же: поддерживающая терапия после достижения ремиссии на ГКС. Важно будет понять, почему при ЯК тиопурины так редко используются, всего в 11% случаев.

Что касается ГИБП, частота их назначения за 9 лет значительно увеличилась (в 4 раза — при ЯК и в 3 раза — при БК) (Рис. 11), что вполне закономерно, т.к. доступность ГИБП в этот период по всей стране существенно выросла. Позитивная динамика объясняется также повышением образовательного уровня врачей-гастроэнтерологов.

В рамках анализа Регистра была оценена «выживаемость терапии» ГИБП и селективными иммуносупрессорами (тофацитинибом). Выживаемость ГИБП является важным параметром, отражающим долгосрочную терапевтическую эффективность, безопасность

Таблица 5. Выживаемость терапии ГИБП и тофацитинибом за 2 года наблюдения
Table 5. Survival of Biologics and tofacitinib therapy after 2 years of follow-up

Препарат	ЯК				БК			
	Назначено	Прекратили прием	Продолжают прием через 2 года		Назначено	Прекратили прием	Продолжают прием через 2 года	
	N	N	N	%	N	N	N	%
Инфликсимаб	191	79	112	58,6	169	52	117	69,2
Адалимумаб	86	36	50	58,1	223	67	156	70,0
Голимумаб	105	29	76	72,4	–	–	–	–
Цертолизумаба пэгол	–	–	–	–	110	44	66	60,0
Ведолизумаб	93	7	86	92,5	86	10	76	88,4
Тофацитиниб	178	19	159	89,3	–	–	–	–
Устекинумаб	5	2	3	60,0	25	1	24	96,0

и приверженность к терапии в условиях реальной клинической практики. Выживаемость терапии — это новый термин, определяемый как время от момента назначения ГИБП до момента прекращения приема препарата или до момента переключения на другой препарат [50]. В нашем анализе выживаемость ГИБП оценивали по повторным визитам пациентов, определяли долю больных, которые продолжали принимать биологические препараты в течение 2 лет с момента назначения (Табл. 5). Самая высокая 2-летняя выживаемость была отмечена для устекинумаба при БК (96%), для тофацитиниба при ЯК (89,3%) и для ведолизумаба как при ЯК, так и при БК (92,5% и 88,4%, соответственно). Оценивать выживаемость устекинумаба при ЯК пока не представляется возможным из-за малого числа пациентов — всего 5 человек. Выживаемость всех ингибиторов ФНО- α была примерно одинакова и несколько ниже, чем других классов препаратов, и колебалась в пределах

58,1–72,4% — при ЯК и 60–70% — при БК (Табл. 5). Достоверных различий по уровню выживаемости разных препаратов ни при ЯК, ни при БК не было отмечено, равно, как не было значимых отличий между ЯК и БК ни для одного из препаратов. Полученные нами данные по выживаемости в целом сопоставимы с результатами, приведенными в доступной литературе, хотя исследований на эту тему пока очень мало. Так, в корейском исследовании 2-х летняя выживаемость терапии инфликсимабом и адалимумабом при БК была одинакова и составила около 80% (в нашем Регистре около 70%), а при ЯК для обоих препаратов 54% (в нашем Регистре 58%) [50]. Австралийское исследование продемонстрировало более высокую выживаемость устекинумаба при БК (более 70%) и ведолизумаба при ЯК (более 60%) по сравнению с другими препаратами [51]. В систематическом обзоре Khan S., et al. причины отмены терапии ГИБП при ВЗК оценивали по трем

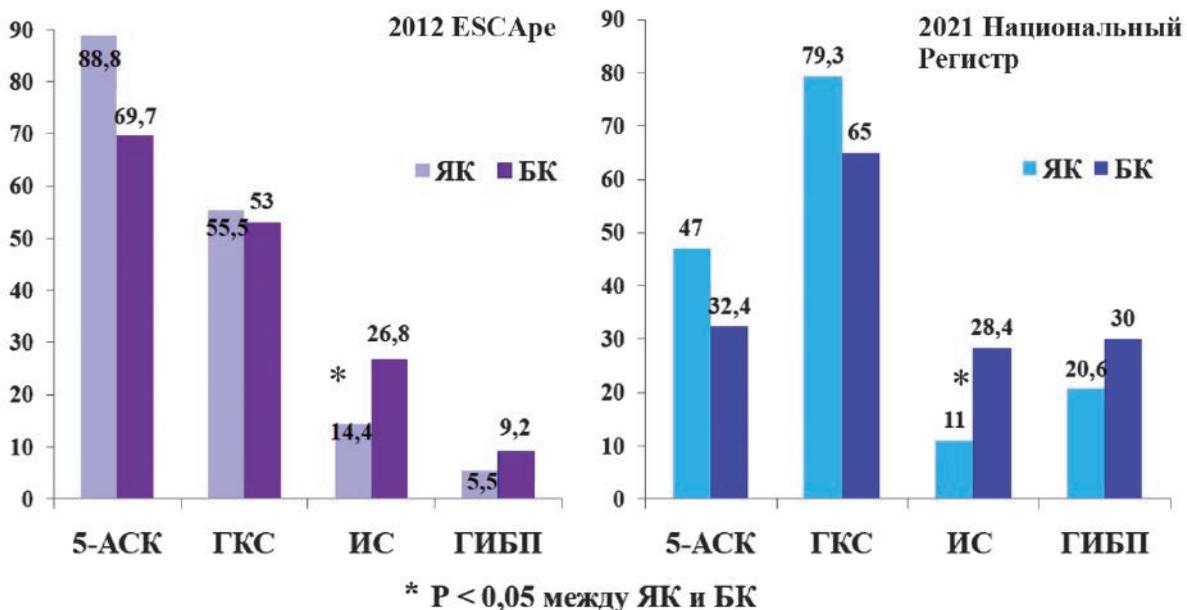


Рисунок 11. Частота разных видов терапии ВЗК с разницей в 9 лет
Figure 11. The incidence of different types of IBD therapy with a difference of 9 years

Таблица 6. Причины прекращения терапии ГИБП
Table 6. Reasons for discontinuation of Biologics therapy

Препарат	Причины прекращения терапии (абс и % от прекративших лечение)									
	Медицинские причины						Немедицинские причины		Причина неизвестна	
	Неэффективность / потеря ответа		Достижение ремиссии		Побочные эффекты		ЯК	БК	ЯК	БК
	ЯК	БК	ЯК	БК	ЯК	БК				
Инфликсимаб	25/31,6	10/19,2	3/3,8	1/1,9	7/8,9	5/9,6	13/16,5	5/9,6	31/39,2	31/59,7
Адалимуаб	8/22,2	19/28,4	0	5/7,5	1/2,8	5/7,5	3/8,3	17/25,4	24/66,7	21/31,2
Голимуаб	5/17,2	–	0	–	1/3,4	–	2/7,0	–	21/72,4	–
Цертолизумабапэгол	–	22/50	–	10/22,7	–	2/4,6	–	10/22,7	–	0
Ведолизумаб	3/42,8	4/40,0	0	0	0	0	1/14,3	1/10,0	3/42,8	5/50,0
Тофацитиниб	15/78,9	–	0	–	1/5,3	–	3/15,8	–	0	–
Устекинумаб	1/50,0	0	0	0	0	0	1/50,0	1 6-ной	0	0

основным параметрам: потеря ответа/недостаточный ответ, побочные эффекты, недостаточная приверженность к лечению [52]. Следует также иметь в виду, что причины отмены препаратов могут быть не медицинскими, связанными с организационными и финансовыми моментами, нарушением графика аукционов и др. Мы проанализировали причины отмены ГИБП и ингибиторов янус-киназ, ориентируясь на внесенные в Регистр данные. Дополнительной причиной отмены/отказа от лечения оказалось достижение ремиссии и улучшение состояния пациента. Отказ от терапии по этой причине можно расценивать как нарушение приверженности к лечению, однако в Регистре нет информации о том, была отмена препарата инициативой врача или пациента. Причины отмены всех препаратов у больных нашей популяции указаны в таблице 6. Самыми частыми причинами были недостаточная эффективность или вторичная потеря ответа, однако следует отметить, что таких пациентов было немного по сравнению с теми, кто продолжил терапию (Табл. 5,6). По неясной причине отмена из-за достижения ремиссии в высоком проценте случаев отмечена при лечении цертолизумабом пэгол при БК (22,7%). Из-за побочных эффектов препаратов лишь небольшое число больных прекратили лечение. К сожалению, немедицинские причины отмены составили значимую долю, особенно это заметно для инфликсимаба и адалимумаба. У большого числа пациентов причина отмены терапии осталась неизвестной. Этому разделу Регистра в дальнейшем следует уделить больше внимания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трудности дифференциальной, часто несвоевременной диагностики БК и ЯК, преобладание осложненных и тяжелых форм на фоне роста заболеваемости и распространенности и в тоже время отсутствие адекватного статистического учета БК и ЯК, делают необходимым создание единого клинического Регистра

больных ВЗК. Национальный Регистр больных ВЗК позволит получить целостную картину о ситуации ВЗК в стране, в том числе, оптимизировать использование бюджетных средств на лечение пациентов с БК и ЯК, обеспечив их рациональное планирование.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., Ачкасов С.И., Хатьков И.Е., Бакулин И.Г., Шкурко Т.В.

Сбор и обработка материалов: Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Каграманова А.В., Князев О.В., Нанаева Б.А., Никитина Н.В., Захарова М.Н., Тарасова Л.В., Алексева О.П., Злобин М.В., Павленко В.В., Мищенко Е.В., Долгушина А.И., Лахин А.В., Ткачев А.В., Абдулганиева Д.И., Васильева О.В., Губонина И.В., Шкурко Т.В.

Статистическая обработка: Шкурко Т.В., Нанаева Б.А., Каграманова А.В.

Написание текста: Белоусова Е.А., Шельгин Ю.А.

Редактирование: Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Шкурко Т.В.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Yuri A. Shelygin, Elena A. Belousova, Sergey I. Achkasov, Igor E. Khatkov, Igor G. Bakulin, Tatiana V. Shkurko

Collection and processing of the material: Igor G. Bakulin, Maria I. Skalinskaya, Anna V. Kagramanova, Oleg V. Knyazev, Bella A. Nanaeva, Nataliya V. Nikitina, Maria N. Zakharova, Larisa V. Tarasova, Olga P. Alekseeva, Maksim V. Zlobin, Vladimir V. Pavlenko, Elena V. Mishchenko, Anastasiya I. Dolgushina, Alexander V. Lakhin, Alexander V. Tkachev, Diana I. Abdulganieva, Olga V. Vasilyeva, Irina V. Gubonina, Tatiana V. Shkurko

Statistical processing: Tatiana V. Shkurko, Bella A. Nanaeva, Anna V. Kagramanova

Writing of the text: Elena A. Belousova, Yuri A. Shelygin

Editing: Yuri A. Shelygin, Sergey I. Achkasov, Tatiana V. Shkurko

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Белоусова Е.А. — 0000-0003-4523-3337
 Шельгин Ю.А. — 0000-0002-8480-9362
 Ачкасов С.И. — 0000-0001-9294-5447
 Хатьков И.Е. — 0000-0002-4088-8118
 Бакулин И.Г. — 0000-0002-6151-2021
 Скалинская М.И. — 0000-0003-0769-8176
 Шкурко Т.В. — 0000-0002-7502-2437
 Каграманова А.В. — 0000-0002-3818-6205
 Князев О.В. — 0000-0001-7250-0977
 Павленко В.В. — 0000-0003-0210-3268
 Ткачѳв А.В. — 0000-0002-5554-7084
 Тарасова Л.В. — 0000-0003-1469-0689
 Алексеѳва О.П. — 0000-0002-1475-6584
 Злобин М.В. — 0000-0002-8200-3293
 Долгушина А.И. — 0000-0003-2569-1699
 Лахин А.В.
 Абдулганиѳва Д.И. — 0000-0001-7069-2725
 Мищенко Е.В.
 Нанаѳва Б.А. — 0000-0003-1697-4670
 Васильѳва О.В. — 0000-0001-8828-4252
 Никитина Н.В.
 Захарова М.Н.
 Ирина В. Губонина — 0000-0002-6302-7767

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Elena A. Belousova — 0000-0003-4523-3337
 Yuri A. Shelygin — 0000-0002-8480-9362
 Sergey I. Achkasov — 0000-0001-9294-5447
 Igor E. Khatkov — 0000-0002-4088-8118
 Igor G. Bakulin — 0000-0002-6151-2021
 Maria I. Skalinskaya — 0000-0003-0769-8176
 Tatiana V. Shkurko — 0000-0002-7502-2437
 Anna V. Kagramanova — 0000-0002-3818-6205
 Oleg V. Knyazev — 0000-0001-7250-0977
 Vladimir V. Pavlenko — 0000-0003-0210-3268
 Alexander V. Tkachev — 0000-0002-5554-7084
 Larisa V. Tarasova — 0000-0003-1469-0689
 Olga P. Alekseeva — 0000-0002-1475-6584
 Maksim V. Zlobin — 0000-0002-8200-3293
 Anastasiya I. Dolgushina — 0000-0003-2569-1699
 Alexander V. Lakhin
 Diana I. Abdulganieva — 0000-0001-7069-2725
 Elena V. Mishchenko
 Bella A. Nanaeva — 0000-0003-1697-4670
 Olga V. Vasilyeva — 0000-0001-8828-4252
 Nataliya V. Nikitina
 Maria N. Zakharova
 Irina V. Gubonina — 0000-0002-6302-7767

ЛИТЕРАТУРА

1. New insights into inflammatory bowel disease. Ed by S.Huber. *In Tech*. 2016.
2. M'Кома АЕ. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2013;6:33–47.
3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54 e42; quiz e30.
4. De Groof EJ, Rossen NGM, Van Rhijn BD, et al. Burden of disease and increasing prevalence of inflammatory bowel disease in a populationbased cohort in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:1065–72.
5. Qiu Y, Wen Ren W, Liu Y, et al. Disease burden of inflammatory bowel disease in China from 1990 to 2017: Findings from the global burden of diseases 2017. *E Clinical Medicine*. 2020;27. 100544. <http://www.journals.elsevier.com/eclinicalmedicine>
6. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos P. On behalf of ECCO — Epi Com. The burden of inflammatory bowel disease Europe. *JCC*. 2013;7:322–337
7. 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* 2017;390:2769–78.
8. Zeng Z, Zhu Z, Yang Y, et al. Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong Province, China: a prospective population-based study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:1148–53.
9. Mak WY, Zhao M, Ng SC, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets West. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;35:380–389. doi: [10.1111/jgh.14872](https://doi.org/10.1111/jgh.14872)
10. Hammer T, William R. Inflammatory Bowel Disease. Epidemiology, Evaluation, Treatment, and Health Maintenance. *N C Med J*. 2016;77(3):198–201.
11. Hammer T, Nielsen KR, Munkholm P, et al. The Faroese IBD Study: Incidence of Inflammatory Bowel Diseases Across 54 Years of Population-based Data. *J Crohns Colitis*. 2016;10(8):934–42.
12. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(5):690–697.
13. Burisch J, Pedersen N, Ćuković-Cavka S, et al. EpiCom-group. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: The ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588–97.
14. Князев О.В., Шкурко Т.В., Фаѳеева Н.А., и соавт. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;3:4–12.
15. Плотникова Е.Ю., Чашкова Е.Ю. Некоторые аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника. *Лечащий врач*. 2019;8:14–20.
16. Белоусова Е.А., Халиф И.Л., Абдулганиѳва Д.И., и соавт. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(6). doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-6](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-6)
17. Князев О.В., Белоусова Е.А., Абдулганиѳва Д.И., и соавт. Реальная практика лекарственной терапии среднетяжелых и тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника в России, Республике Беларусь и Республике Казахстан. Промежуточные результаты исследования INTENT. *Альманах клинической медицины*. 2021;49(7):443–454. doi: [10.18786/2072-0505-2021-49-061](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-061)
18. Betteridge JD, Armbruster SP, Maydonovitch C, et al. Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.S. military health care population. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1421–7.
19. Lördal M, Cars T, Wettermark B. Gender Differences of IBD Care

- in the Healthcare Region of Stockholm. *Am J Gastroenterol*. 2014; Sa1118.
20. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О., и соавт. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):54–62. doi: [10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62)
21. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., и соавт. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуно-воспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. *Альманах клинической медицины*. 2020;48. doi: [10.18786/2072-0505-2020-48-050](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-050)
22. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4–22. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjz180](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180)
23. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1 — 106. doi: [10.1136/gutjnl-2019-318484](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484)
24. Reinisch W, Reinink AR, Higgins PD. Factors associated with poor outcomes in adults with newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):635–42. doi: [10.1016/j.cgh.2014.03.037](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.03.037)
25. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450–61. doi: [10.1053/j.gastro.2020.01.006](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006)
26. Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, et al. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):156–63. doi: [10.1093/ecco-jcc/jju016](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju016)
27. Burisch J, Vegh Z, Pedersen N, et al. Health care and patients' education in a European inflammatory bowel disease inception cohort: an ECCO-EpiCom study. *JCC*. 2014;8:811–818, doi: [10.1016/j.crohns.2013.12.023](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.023)
28. Ye Y, Pang Z, Chen W, et al. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(12):22529–22542.
29. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1462–1471. doi: [10.4065/81.11.1462](https://doi.org/10.4065/81.11.1462)
30. Biedermann L, Fournier N, Misselwitz B, et al. High rates of smoking especially in female Crohn's disease patients and low use of supportive measures to achieve smoking cessation — Data from the Swiss IBD cohort study. *J Crohns Colitis*. 2015;9:819–29. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjv113](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv113)
31. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1399–1406. doi: [10.1038/ajg.2012.196](https://doi.org/10.1038/ajg.2012.196)
32. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7–36. doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36)
33. Silverberg MS, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(Suppl A):5–36.
34. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. IBSen Study Group. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSen study). *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(7):543–50. doi: [10.1097/01.MIB.0000225339.91484.fc](https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000225339.91484.fc)
35. Safroneeva E, et al. Systematic analysis of factors associated with progression and regression of ulcerative colitis in 918 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:540–548.
36. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:481–9. doi: [10.1002/ibd.20036](https://doi.org/10.1002/ibd.20036)
37. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, et al. and for the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239–254.
38. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, et al. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*. 2011;60:1739–1753.
39. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982–1992.
40. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liv Dis*. 2008;40S:S253–59.
41. Levine J, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;7:235–41.
42. Cohen R, Robinson DJ, Paramore C, et al. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001–2002. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14 (738-43).
43. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, et al. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2016 Sep;175(3):487–92.
44. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. for the European Crohn's and Colitis Organization [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017, V. 11, Issue 6, pp. 649–670
45. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68:s1-s106. https://gut.bmj.com/content/68/Suppl_3/s1 doi: [10.1136/gutjnl-2019-318484](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484)
46. 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](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38)
47. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:481–517.
48. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al. on behalf of ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease. Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11, Issue 1:3–25.
49. Feuerstein JD, Ho EY, Schmidt E, et al. AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2021;160:2496–2508.
50. Jung YS, Han M, Park S, et al. Biologic Use Patterns and Predictors for Non-persistence and Switching of Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020;65:1436–1444.
51. Ko Y, Paramsothy S, Yau Y, Leong RW. Superior treatment persistence with ustekinumab in Crohn's disease and vedolizumab in ulcerative colitis compared with anti-TNF biological agents: real-world registry data from the Persistence Australian National IBD Cohort (PANIC) study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Aug;54(3):292–301.
52. Khan S, Rupniewska E, Neighbors M, et al. Real-world evidence on adherence, persistence, switching and dose escalation with biologics in adult inflammatory bowel disease in the United States: A systematic review. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Aug;44(4):495–507.

REFERENCES

1. New insights into inflammatory bowel disease. Ed by S.Huber. *In Tech*. 2016.
2. M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2013;6:33–47.
3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54 e42; quiz e30.
4. De Groof EJ, Rossen NGM, Van Rhijn BD, et al. Burden of disease and increasing prevalence of inflammatory bowel disease in a population-based cohort in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:1065–72.
5. Qiu Y, Wen Ren W, Liu Y, et al. Disease burden of inflammatory bowel disease in China from 1990 to 2017: Findings from the global burden of diseases 2017. *E Clinical Medicine*. 2020;27. 100544http://https://www.journals.elsevier.com/eclinicalmedicine
6. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos P. On behalf of ECCO — Epi Com. The burden of inflammatory bowel disease Europe. *JCC*. 2013;7:322–337
7. 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* 2017;390:2769–78.
8. Zeng Z, Zhu Z, Yang Y, et al. Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong Province, China: a prospective population-based study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:1148–53.
9. Mak WY, Zhao M, Ng SC, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets West. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;35:380–389. doi: 10.1111/jgh.14872
10. Hammer T, William R. Inflammatory Bowel Disease. Epidemiology, Evaluation, Treatment, and Health Maintenance. *N C Med J*. 2016;77(3):198–201.
11. Hammer T, Nielsen KR, Munkholm P, et al. The Faroese IBD Study: Incidence of Inflammatory Bowel Diseases Across 54 Years of Population-based Data. *J Crohns Colitis*. 2016;10(8):934–42.
12. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(5):690–697.
13. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, et al. EpiCom-group. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: The ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588–97.
14. Knyazev O.V., Shkurko T.V., Fadeeva N.A., et al. Epidemiology of chronic inflammatory bowel diseases. Yesterday, today, tomorrow. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2017;3:4–12. (in Russ.).
15. Plotnikova E.Yu., Chashkova E.Yu. Some aspects of the treatment of inflammatory bowel diseases. *Lechaschii vrach*. 2019;8:14–20. (in Russ.).
16. Belousova E.A., Khalif I.L., Abdulganieva D.I., et al. Socio-demographic characteristics, features of the course and treatment options for inflammatory bowel diseases in Russia. The results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(6). (in Russ.). doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-6
17. Knyazev O.V., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., et al. The real practice of drug therapy of moderate and severe forms of inflammatory bowel diseases in Russia, the Republic of Belarus and the Republic of Kazakhstan. Interim results of the INTENT study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(7):443–454. (in Russ.). doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-061
18. Betteridge JD, Armbruster SP, Maydonovitch C, et al. Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.S. military health care population. *Inflamm Bowel Dis*. 2013, 19(7):1421–7.
19. Lördal M, Cars T, Wettermark B. Gender Differences of IBD Care in the Healthcare Region of Stockholm. *Am J Gastroenterol*. 2014, Sa1118.
20. Khalif I.L., Shabina M.V., Golovenko A.O., et al. The course of chronic inflammatory bowel diseases and methods of their treatment used in the Russian Federation (Results of a multicenter population-based single-stage observational study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):54–62. (in Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62
21. Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A., et al. Early administration of genetically engineered biological drugs in immune-inflammatory diseases: opportunities and prospects. The position of experts. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48. (in Russ.). doi: 10.18786/2072-05-2020-48-050
22. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180
23. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1 — 106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484
24. Reinisch W, Reinink AR, Higgins PD. Factors associated with poor outcomes in adults with newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):635–42. doi: 10.1016/j.cgh.2014.03.037
25. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450–61. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.006
26. Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, Magro F. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):156–63. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju016
27. Burisch J, Vegh Z, Pedersen N, et al. Health care and patients' education in a European inflammatory bowel disease inception cohort: an ECCO-EpiCom study. *JCC*. 2014;8:811–818. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.023
28. Ye Y, Pang Z, Chen W, et al. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(12):22529–22542.
29. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1462–1471. doi: 10.4065/81.11.1462
30. Biedermann L, Fournier N, Misselwitz B, et al. High rates of smoking especially in female Crohn's disease patients and low use of supportive measures to achieve smoking cessation — Data from the Swiss IBD cohort study. *J Crohns Colitis*. 2015;9:819–29. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv113
31. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1399–1406. doi: 10.1038/ajg.2012.196
32. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., et al. Project: clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2019;18(4):7–36. doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36
33. Silverberg MS, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(Suppl A):5–36.
34. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. IBSEN Study Group. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year popula-

- tion-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(7):543–50. doi: [10.1097/01.MIB.0000225339.91484.fc](https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000225339.91484.fc)
35. Safroneeva E, et al. Systematic analysis of factors associated with progression and regression of ulcerative colitis in 918 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:540–548.
36. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:481–9. doi: [10.1002/ibd.20036](https://doi.org/10.1002/ibd.20036)
37. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. and for the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):239–254.
38. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, et al. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut.* 2011;60:1739–1753.
39. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis.* 2015;21(8):1982–1992.
40. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liv Dis.* 2008;40S:S253–59.
41. Levine J, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;7:235–41.
42. Cohen R, Robinson DJ, Paramore C, et al. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001-2002. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14 (738-43).
43. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, et al. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol.* 2016 Sep;175(3):487–92.
44. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. for the European Crohn's and Colitis Organization [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2017, V.11, Issue 6, pp. 649–670
45. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68:s1–s106. https://gut.bmj.com/content/68/Suppl_3/s1 doi: [10.1136/gutjnl-2019-318484](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484)
46. Crohn's disease. Clinical recommendations (Preliminary version). *Koloproktologia.* 2020;19(2):8–38. doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38)
47. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:481–517.
48. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. on behalf of ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease. Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2017;11, Issue 1:3–25.
49. Feuerstein JD, Ho EY, Schmidt E, et al. AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2021;160:2496–2508.
50. Jung YS, Han M, Park S, et al. Biologic Use Patterns and Predictors for Non-persistence and Switching of Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Digestive Diseases and Sciences.* 2020;65:1436–1444.
51. Ko Y, Paramsothy S, Yau Y, Leong RW. Superior treatment persistence with ustekinumab in Crohn's disease and vedolizumab in ulcerative colitis compared with anti-TNF biological agents: real-world registry data from the Persistence AustralianNational IBD Cohort (PANIC) study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021 Aug;54(3):292–301.
52. Khan S, Rupniewska E, Neighbors M, et al. Real-world evidence on adherence, persistence, switching and dose escalation with biologics in adult inflammatory bowel disease in the United States: A systematic review. *J Clin Pharm Ther.* 2019 Aug;44(4):495–507.