



Оригинальная статья

Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований

Белоусова Е.А.¹ • Абдулганиева Д.И.² • Алексеева О.П.³ • Алексеенко С.А.⁴ • Барановский А.Ю.⁵ • Валуйских Е.Ю.⁶ • Головенко А.О.^{7,8} • Головенко О.В.⁹ • Жигалова Т.Н.¹⁰ • Князев О.В.¹¹ • Куляпин А.В.¹² • Лахин А.В.¹³ • Ливзан М.А.¹⁴ • Лубянская Т.Г.¹⁵ • Николаева Н.Н.¹⁶ • Никитина Н.В.¹ • Никулина И.В.¹ • Осипенко М.Ф.¹⁷ • Павленко В.В.¹⁸ • Парфенов А.И.¹¹ • Рогачиков Ю.Е.¹⁹ • Светлова И.О.¹⁷ • Ткачев А.В.²⁰ • Ткаченко Е.И.²¹ • Халиф И.Л.²² • Чашкова Е.Ю.²³ • Щукина О.Б.²⁴ • Язенок Н.С.²⁵ • Яковлев А.А.²⁰

Белоусова Елена Александровна – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (499) 199 95 58, +7 (903) 561 77 55. E-mail: eabelous@yandex.ru

Абдулганиева Диана Ильдаровна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии²

Алексеева Ольга Поликарповна – д-р мед. наук, профессор, директор Приволжского гастроэнтерологического центра³

Алексеев Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии⁴

Барановский Андрей Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии⁵

Валуйских Екатерина Юрьевна – канд. мед. наук, заведующая терапевтическим отделением⁶

Головенко Алексей Олегович – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог⁷; ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии⁸

Головенко Олег Владимирович – д-р мед. наук, профессор кафедры колопроктологии⁹

Жигалова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии¹⁰

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, заведующий отделением воспалительных заболеваний кишечника¹¹

Куляпин Андрей Владиславович – канд. мед. наук, заведующий отделением колопроктологии¹²

Лахин Александр Владимирович – заведующий колопроктологическим отделением¹³

Ливзан Мария Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой терапии¹⁴

Лубянская Татьяна Григорьевна – канд. мед. наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением¹⁵

Николаева Нонна Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии Института последипломного образования¹⁶

Никитина Наталья Васильевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения гастроэнтерологии и гепатологии, доцент кафедры гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей¹

Никулина Инна Вениаминовна – канд. мед. наук, доцент кафедры гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей¹

Осипенко Марина Федоровна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета¹⁷

Павленко Владимир Васильевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии¹⁸

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом патологии кишечника¹¹

Рогачиков Юрий Евгеньевич – канд. мед. наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением¹⁹

Светлова Ирина Олеговна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей¹⁷

Ткачев Александр Васильевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебно-профилактического факультета²⁰

Ткаченко Евгений Иванович – д-р мед. наук, профессор, профессор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)²¹

Халиф Игорь Львович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника²²

Чашкова Елена Юрьевна – канд. мед. наук, заведующая отделом реконструктивной хирургии²³

Щукина Оксана Борисовна – д-р мед. наук, научный руководитель Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника СПбГУЗ «Городская клиническая больница № 31», доцент кафедры общей врачебной практики²⁴

Язенок Надежда Сергеевна – канд. мед. наук, заведующая гастроэнтерологическим и терапевтическим отделением²⁵

Яковлев Алексей Александрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и эндоскопии с курсом клинической фармакологии²⁰



Актуальность. Эпидемиологические исследования, проводимые в разных странах, выявили ряд закономерностей, позволяющих прогнозировать проблемы, связанные с распространением воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), их тяжестью, затратами здравоохранения.

Цель – представить сравнительные результаты двух первых крупных эпидемиологических исследований ВЗК в Российской Федерации (РФ): ESCAре и ESCAре-2. **Материал и методы.** Два многоцентровых наблюдательных поперечных (одномоментных) когортных исследования проводились по сходному дизайну с интервалом в 3 года. Цель исследований была общая: определить социально-демографические и клинические особенности течения язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) в РФ, а также варианты лечебной тактики. В исследовании ESCAре (2010–2011) участвовали 20 гастроэнтерологических центров из 17 регионов РФ, в ESCAре-2 (2013–2014) – 8 центров из 7 регионов РФ.

Результаты. В исследовании ESCAре были включены 1797 больных (1254 с ЯК и 543 с БК), в ESCAре-2 – 1000 больных (667 с ЯК и 333 с БК). **Демографическая и социальная характеристика больных.** В обоих исследованиях получено примерно равное соотношение мужчин и женщин как при ЯК, так и при БК. Возрастные характеристики больных также практически совпадали: для ЯК медиана составила 38 лет в ESCAре и 40 лет в ESCAре-2, для БК – 36 и 35 лет соответственно. В ESCAре основной пик начала ЯК приходился на возраст от 21 до 40 лет, а при БК он сдвигался к более молодому возрасту

(22,5% заболели до 20 лет) и отмечен в трех возрастных группах (до 20 лет, 21–30 и 31–40). Статистически значимые различия между БК и ЯК были только в возрастном интервале 11–20 лет (22,5 против 13,6%, $p < 0,01$). В ESCAре-2 медиана начала заболевания для ЯК и для БК составила около 30 лет. В обоих исследованиях соотношение больных ВЗК – городских и сельских жителей – равнялось 4:1. В ESCAре доля курящих при БК была почти вдвое выше, чем при ЯК (15,6 и 8,8% соответственно, $p < 0,001$), аналогичная тенденция отмечена и в ESCAре-2 (15 и 7,3%, $p < 0,001$). Социально-экономическая характеристика больных в обоих исследованиях была сходной: от 50 до 60% составили работающие пациенты (род занятий и уровень дохода не изучались), инвалидность по разным причинам имели 30,9% больных ЯК и 40,9% больных БК (в том числе инвалидность по основному заболеванию 12,6 и 14,9% соответственно) в ESCAре и 35,7 и 51,1% в ESCAре-2. **Клиническая характеристика больных.** Сроки установления диагноза от начала первых симптомов ЯК в обоих исследованиях совпали: в ESCAре медиана была 5 месяцев, в ESCAре-2 – 4 месяца. При БК эти показатели значительно различались – 12 против 1 месяца. По тяжести течения заболевания больные в ESCAре распределились следующим образом: легкий ЯК отмечен у 16%, средней тяжести – у 53%, тяжелый – у 31%, при БК – у 21, 44 и 35% соответственно. В ESCAре-2 больные с тяжелыми формами не были представлены, частота легкого и среднетяжелого ЯК составила 51,3 и 46,6% соответственно, БК – 52,3 и 47,3%.

При анализе протяженности поражения при ЯК частота левосторонних форм была сопоставима (38% в ESCAре и 34% в ESCAре-2), в первом исследовании чаще отмечены проктиты (33 против 11%, $p < 0,01$), а во втором чаще встречался тотальный ЯК (29 против 55%, $p < 0,02$). По частоте основных локализаций БК статистически значимых различий между ESCAре и ESCAре-2 не установлено: терминальный илеит был у 31,3 и 35,4% больных соответственно, илеоколит – у 33,4 и 37,8%, колит – у 25,6 и 32,1%. В ESCAре частота поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта составила 4,4%, смешанного поражения – 5,3%. В обоих исследованиях внекишечные системные проявления чаще регистрировали при БК, чем при ЯК: в ESCAре в 33,1 и 23% соответственно ($p < 0,05$), в ESCAре-2 – в 41,7 и 29,4% ($p < 0,05$). Среди внекишечных проявлений преобладали периферические артропатии. Анкилозирующий спондилит встречался только при БК, первичный склерозирующий холангит – только при ЯК. Частота афтозного стоматита была статистически значимо выше при БК в обоих исследованиях. Для других внекишечных проявлений (поражение глаз, кожи) статистически значимых различий не отмечено. **Характеристика лечения.** Анализировали варианты лечения перед включением в исследование, а также терапию, назначенную больным на визите при включении в исследование. Оказалось, что в ESCAре большая часть пациентов перед включением в исследование вообще не получала никакой терапии: 49,1% при ЯК и 40,5% при БК. Через

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49, Российская Федерация

³ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»; 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России; 680000, г. Хабаровск, ул. Карла Маркса, 35, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9, Российская Федерация

⁶ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» (НИИФФМ); 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4, Российская Федерация

⁷ GMS Clinics and Hospitals; 121099, г. Москва, 1-й Николощеповский пер., 6/1, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1–1, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47, Российская Федерация

¹¹ ГБУЗ г. Москвы Московский клинический научный центр имени А.С. Логанова Департамента здравоохранения г. Москвы; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, Российская Федерация

¹² ГБУЗ РБ Городская клиническая больница № 21 г. Уфа; 450071, г. Уфа, пр-д Лесной, 3, Российская Федерация

¹³ ГУЗ «Липецкая областная клиническая больница»; 398055, г. Липецк, ул. Московская, 6а, Российская Федерация

¹⁴ ФГБОУ ВО «Омский государственный университет» Минздрава России; 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, Российская Федерация

¹⁵ КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; 656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1, Российская Федерация

¹⁶ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, Российская Федерация

¹⁷ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, Российская Федерация

¹⁸ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Российская Федерация

¹⁹ КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.И. Сергеева» Минздрава Хабаровского края; 680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9, Российская Федерация

²⁰ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, Российская Федерация

²¹ ФГБНУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Российская Федерация

²² ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; 123423, Москва, ул. Салая Адила, 2, Российская Федерация

²³ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Российская Федерация

²⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация

²⁵ ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района»; 443051, г. Самара, ул. Республиканская, 56, Российская Федерация



3 года ситуация изменилась: в ESCAре-2 доля нелеченых больных снизилась в 2,5–3 раза (до 15,3% при ЯК и 14,4% при БК), что, вероятнее всего, стало следствием повышения образовательного уровня врачей. Основная масса пациентов до включения в оба исследования получала препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) – от 40 до 70%. Перед включением во второе исследование больные чаще получали глюкокортикостероиды (ГКС), иммуносупрессоры (ИС) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), но значимых отличий от первого исследования не было. Среди препаратов, которые назначали на визите при включении в оба исследования, также преобладала 5-АСК (ее получали 80–90% больных ЯК и около 70% больных БК). В ESCAре-2 по сравнению с ESCAре отмечена тенденция к снижению частоты использования ГКС при ЯК и БК, но различия не были статистически значимы. Возможно, это связано с отсутствием тяжелых форм ВЗК в ESCAре-2. В ESCAре ИС использовали редко: у 14,4% больных ЯК и у 26,8% пациентов с БК, однако в ESCAре-2 частота их назначения увеличилась: до 35,9% при ЯК и до 55,1% при БК ($p < 0,01$ в обоих случаях). Как назначались ИС – в виде монотерапии или в комбинации с ГКС – неизвестно. Через 3 года частота назначения ГИБП также увеличилась, но статистически значимо только при БК: 28,3% в ESCAре-2 против

9,2% в ESCAре ($p < 0,01$). По данным ESCAре, стероидорезистентность при ЯК развивалась в 23%, а стероидозависимость – в 21% случаев, при БК – в 24 и 27% соответственно. В ESCAре-2 этот показатель не изучался. **Заключение.** В обоих исследованиях отмечен ряд закономерностей, совпадающих с мировыми тенденциями: половозрастной состав больных ЯК и БК, возраст начала заболевания, соотношение городских и сельских жителей, статус курения, частота и характер внекишечных проявлений. В РФ в отличие от европейских стран преобладают среднетяжелые и тяжелые формы ЯК со значительной протяженностью поражения. Низкую частоту легких и ограниченных форм ВЗК можно объяснить недостаточной диагностикой. Отмечена высокая доля больных, получающих 5-АСК, как при ЯК, так и при БК, несмотря на то что при БК эта группа препаратов демонстрирует низкую эффективность. Частота назначения ИС и ГИБП статистически значимо увеличилась во втором исследовании, вероятнее всего, благодаря системе образовательных мероприятий. Вместе с тем частота назначения ГИБП при ВЗК остается низкой, что, по-видимому, обусловлено недостаточной доступностью этой группы препаратов. Частота стероидорезистентности/стероидозависимости в сумме составляет практически половину случаев как при ЯК, так и при БК. В целом можно говорить

о некоторых положительных сдвигах в лечении больных во втором исследовании по сравнению с первым, но проследить динамику изменений можно только при условии проведения аналогичных исследований с определенной периодичностью.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, лечение, диагностика

Для цитирования: Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Барановский АЮ, Валуйских ЕЮ, Головенко АО, Головенко ОВ, Жигалова ТН, Князев ОВ, Куляпин АВ, Лахин АВ, Ливзан МА, Лубянская ТГ, Николаева НН, Никитина НВ, Никулина ИВ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Рогачиков ЮЕ, Светлова ИО, Ткачев АВ, Ткаченко ЕИ, Халиф ИЛ, Чашкова ЕЮ, Щукина ОБ, Язенок НС, Яковлев АА. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):445–63. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.

Поступила 15.09.2018;
принята к публикации 06.11.2018

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), представляют собой одну из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии, находящуюся в фокусе мирового научного и практического интереса. По тяжести течения, частоте осложнений и операций ЯК и БК занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта. Всеобщее внимание к ВЗК связано с постоянным ростом заболеваемости во всех странах, отсутствием четких знаний об этиологии и патогенезе и несовершенством существующих методов лечения, несмотря на постоянно расширяющийся лекарственный арсенал [1–6]. Обе патологии имеют прогрессирующее течение, сопровождаются опасными для жизни осложнениями и формированием резистентных к лечению форм, в том числе развитием стероидозависимости и стероидорезистентности [1, 2]. Осложненное течение ВЗК ведет к обширным операциям на кишечнике, включая колопроктэктомию, к инвалидизации и социальной дезадаптации людей трудоспособного и репродуктивного возраста. Основной

контингент заболевших – возрастная группа от 20 до 40 лет, на ее долю приходится 80% всех больных ВЗК. Учитывая столь молодой возраст начала ВЗК и тяжесть их течения, высокая социальная значимость ЯК и БК не вызывает сомнений [1–3].

История проведения эпидемиологических исследований ЯК и БК в мире насчитывает более 60 лет. Выявлены основные эпидемиологические тенденции. Среди них выделяются географические различия, выражающиеся в наличии северо-южного и западно-восточного градиентов заболеваемости с самыми высокими показателями в США, Канаде, странах Скандинавии и Западной Европы [3–8]. В разных странах определены также некоторые социально-экономические, этнические и возрастные особенности [4, 8–11]. В Российской Федерации (РФ) полномасштабных эпидемиологических исследований ВЗК до сих пор не проводилось. Данные по распространенности и заболеваемости ЯК и БК есть только в нескольких регионах РФ, где в течение многих лет ведутся регистры этих пациентов. Очень мало известно и о социально-демографических и клинических характеристиках ВЗК в РФ [12].



Цель – определить социально-демографические и клинические особенности течения ЯК и БК, а также варианты лечебной тактики на основании данных эпидемиологических исследований ВЗК в РФ.

Материал и методы

В статье приводятся результаты двух исследований, проведенных в РФ по схожему дизайну с интервалом в 3 года.

Исследование ESCAре

Первое исследование – ESCAре (Epidemiological Study Of Occurrence, Clinical Course And Treatment Options Of Inflammatory Bowel Disease In Russian Federation – Эпидемиологическое исследование частоты, особенностей течения и вариантов лечения ВЗК в РФ) – было инициировано Российским обществом по изучению ВЗК в 2011 г. Результаты его были доложены в 2012 г. на ежегодной конференции, посвященной заболеваниям пищеварительного тракта и их лечению, Digestive Disease Week (19–22 мая 2012 г., Сан-Диего, США) [12], и публикуются впервые.

В многоцентровое наблюдательное поперечное (одномоментное) когортное исследование включались все пациенты с ВЗК, как с ранее установленным диагнозом, так и с впервые диагностированными ЯК или БК, находившиеся на амбулаторном или стационарном лечении в период с 1 января по 31 декабря 2011 г. в 21 гастроэнтерологическом центре из 18 регионов РФ (табл. 1). В исследование не включались пациенты, обратившиеся повторно во время его проведения. Все диагностические и лечебные процедуры носили общепринятый, стандартный характер, каких-либо специфичных для данного исследования методов обследования или лечения не применяли. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Для протокола исследования была разработана специальная форма учета пациентов, в которую вносили все изучаемые характеристики заболевания.

Исследование ESCAре-2

Второе исследование со сходным названием «Мультицентровое исследование демографических характеристик, клинического течения и вариантов лечения больных воспалительными заболеваниями кишечника в России» (для простоты изложения и понимания материала назовем его ESCAре-2) проводилось по сходному с первым дизайну, но изучаемые характеристики несколько отличались; так, его целью была оценка

Таблица 1. Участники проекта ESCAре в Российской Федерации

Федеральный округ	Количество центров	Регион / город	Количество больных	
			ЯК	БК
Центральный	1	Москва	193	99
	1	Московская область		
	1	Липецк		
Северо-Западный	2	Санкт-Петербург	80	82
Южный	2	Ростов-на-Дону	247	61
	1	Ставрополь		
Сибирский	1	Красноярск	354	141
	1	Новосибирск		
	1	Иркутск		
	1	Тюмень		
	1	Барнаул		
Дальневосточный	2	Хабаровск	48	32
Приволжский	1	Казань	332	128
	1	Нижний Новгород		
	1	Уфа		
	1	Самара		
Всего	21	18	1254	543

ЯК – язвенный колит, БК – болезнь Крона

клинического течения ЯК и БК и вариантов их лечения в некоторых регионах РФ. Основные результаты ESCAре-2 были недавно опубликованы [13].

Это многоцентровое наблюдательное поперечное (одномоментное) когортное исследование проводилось в 2013–2014 гг. Всего в исследование было запланировано включить 1000 пациентов с ВЗК (667 с ЯК и 333 с БК), как с ранее установленным диагнозом, так и с впервые диагностированными ЯК или БК, находившихся на амбулаторном или стационарном лечении в 8 крупных центрах из 7 регионов РФ: Москвы (2 центра), Московской области, Санкт-Петербурга, Ростова-на-Дону, Липецка, Иркутска, Красноярска. Набор был прекращен при включении запланированного числа пациентов.

Основные задачи

При сравнении данных, полученных в исследованиях ESCAре и ESCAре-2, мы ставили перед собой следующие задачи:

- определить социально-демографический состав больных в изучаемой популяции;
- установить роль курения как фактора риска развития ВЗК в РФ;



- оценить долю пациентов с разной степенью тяжести ЯК и БК в популяции больных ВЗК;
- определить клинические характеристики больных ЯК и БК (клинические формы заболевания, локализация и протяженность поражения, системные внекишечные проявления);
- изучить частоту использования различных видов медикаментозной терапии в популяции больных ВЗК и характер ответа на лечение, в том числе частоту развития стероидозависимости и стероидорезистентности.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 13.2 (Dell. inc., США). Для обобщения и оценки демографических непрерывных и дискретных переменных применяли методы описательной статистики. Количественные переменные были описаны 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 хи-квадрат.

Результаты и обсуждение

Социально-демографическая характеристика больных

Частота ВЗК у мужчин и женщин. В исследовании ESCApe было включено 1797 пациентов (1254 с ЯК и 543 с БК). Соотношение числа женщин и мужчин составило 1,1:1 при ЯК и 1,2:1 при БК, то есть наблюдалось незначительное преобладание женщин. Различия в распределении больных по полу при обоих заболеваниях не были статистически значимыми (рис. 1). Аналогичные данные получены в ESCApe-2, где соотношение числа женщин и мужчин при ЯК равнялось 1,2:1 (53,5% женщин и 46,5% мужчин), при БК – 1,25:1 (55,6 и 44,6%).

В ранних эпидемиологических исследованиях БК чаще встречалась у женщин (примерно в 1,3 раза), тогда как для ЯК подобная зависимость не отмечалась [10, 11, 14, 15]. Данные последних лет указывают на более высокую долю женщин среди больных ВЗК в США (в 1,5 раза больше, чем мужчин) [16], но не в Швеции, где соотношение больных по полу было одинаковым [17]. В целом результаты, полученные в двух исследованиях российской популяции больных ВЗК, совпадают

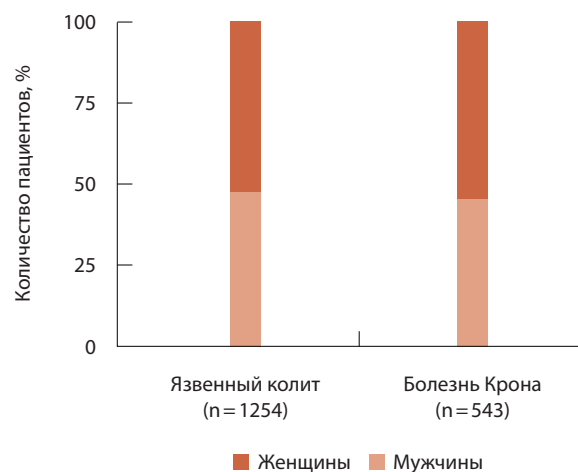


Рис. 1. Распределение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника по полу в исследовании ESCApe

Таблица 2. Возрастная характеристика больных воспалительными заболеваниями кишечника в исследованиях ESCApe и ESCApe-2, годы

Показатель	ESCApe		ESCApe-2	
	ЯК (n = 1254)	БК (n = 543)	ЯК (n = 667)	БК (n = 333)
Средний возраст участников	39,6	39,2	41,5	37,8
Стандартное отклонение	14,1	15,3	14,9	14,4
Минимум	18	16	17	18
Максимум	79	87	81	80
Медиана	38	36	40	35

ЯК – язвенный колит, БК – болезнь Крона

с данными других стран и соответствуют основным мировым тенденциям.

Возрастная характеристика больных приведена в табл. 2. Из нее видно, что возраст пациентов, включенных в оба исследования, колебался в большом диапазоне. Средний возраст пациентов с ЯК и БК не различался ни в рамках одного исследования, ни между исследованиями, хотя возрастная медиана у больных БК в ESCApe-2 была несколько ниже – 35 лет (против 40 лет при ЯК).

Возраст начала заболевания. Эта характеристика в значительной степени определяет прогноз заболевания и его исход. В исследовании ESCApe основной пик начала ЯК приходился на возраст 21–40 лет (рис. 2), как и в других странах [4]. При БК тенденция была несколько иная: пик дебюта болезни сдвигался к более

молодому возрасту (22,5% заболели до 20 лет) и отмечен в трех возрастных группах (до 20 лет, 21–30 и 31–40 лет (см. рис. 2). Статистически значимые различия между БК и ЯК выявлены только в возрастном интервале 11–20 лет (22,5 против 13,6%, $p < 0,01$). В ESCApe-2 не оценивали долю больных в возрастных группах, но рассчитывали медиану возраста начала заболевания и медиану возраста установления диагноза (табл. 3). Эти данные также соответствуют общемировым [4, 5]. Статистически значимых различий между ЯК и БК по этим показателям не обнаружено.

Соотношение городских и сельских жителей. Считается, что ВЗК характерны в основном для индустриально развитых стран и преимущественно для городского населения. Значительная разница в уровне заболеваемости ВЗК между городскими и сельскими жителями – устоявшаяся мировая тенденция, не меняющаяся на протяжении нескольких десятилетий. Соотношение заболеваемости по месту проживания – город/сельская местность – колеблется в интервале от 6:1 до 2:1 в зависимости от страны [9–11, 14, 15]. Данные последних лет подтверждают сохранение этой закономерности [18, 19].

Результаты двух наших исследований показали: ситуация в РФ не выбивается из общемирового контекста – практически 80% больных ВЗК составили городские жители, соотношение городских и сельских жителей было 4:1 (табл. 4).

Курение признано фактором, играющим важную роль в развитии ВЗК [20], и всегда учитывается в эпидемиологических исследованиях. Метаанализ данных 9 исследований показал, что курение вдвое повышает риск возникновения БК [21]. В одном из недавних исследований, проведенных в Швейцарии, доля курящих пациентов с БК была существенно выше, чем в общей популяции [22]. Вместе с тем, будучи фактором риска для БК, курение считается защитным фактором для ЯК. Заболеваемость ЯК среди курящих ниже, чем в популяции, а их доля среди пациентов с ЯК меньше, чем в популяции больных без ЯК [23, 24]. Проспективное когортное исследование, проведенное среди больных ВЗК женского пола, показало, что после отказа от курения риск ЯК возрастает в течение 2–5 лет и затем остается неизменным на протяжении почти 20 лет [25]. Убедительных объяснений разнонаправленного влияния курения на ЯК и БК пока не существует. В двух наших исследованиях это положение подтвердилось лишь частично. Так, в исследовании ESCApe доля некурящих больных при ЯК и БК была равной – 64,8

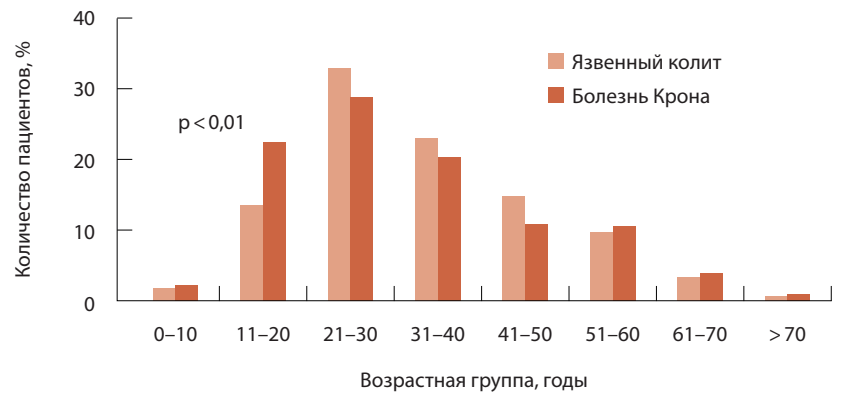


Рис. 2. Распределение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника по возрасту на момент начала заболевания в исследовании ESCApe

Таблица 3. Возраст начала заболевания и возраст установления диагноза в исследовании ESCApe-2, годы

Заболевание	Медиана возраста начала заболевания (диапазон)	Медиана возраста установления диагноза (диапазон)
Язвенный колит	32 (2–75)	28 (1–78)
Болезнь Крона	34 (10–75)	31 (6–80)

Таблица 4. Соотношение городских и сельских жителей в исследованиях ESCApe и ESCApe-2, %

Место проживания	ESCApe		ESCApe-2	
	ЯК	БК	ЯК	БК
Город	79,7	80,5	77,5	82,0
Сельская местность	20,3	19,5	23,5	18,0

ЯК – язвенный колит, БК – болезнь Крона

и 63,2% соответственно. Число отказавшихся от курения было несколько выше при ЯК (26,4%), чем при БК (21,2%), но без статистически значимых различий. Однако уровня статистической значимости достигли различия между пациентами с БК и ЯК, продолжающими курить в момент включения в исследование: доля курящих при БК была почти вдвое выше (15,6 против 8,8%, $p < 0,001$) (рис. 3). Аналогичная ситуация отмечена в ESCApe-2 (см. рис. 3). Таким образом, наши данные о влиянии статуса курения на ВЗК в основном соответствуют общемировой тенденции.

Социально-экономическая характеристика (занятость, трудоспособность). Ранее в исследованиях, проведенных в разных странах, установлено наличие связи между социальным статусом

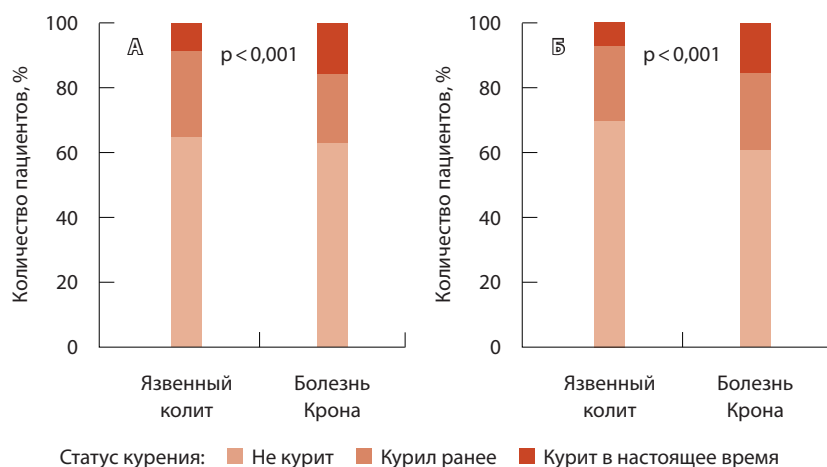


Рис. 3. Распределение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от статуса курения в исследованиях ESCAPE (А) и ESCAPE-2 (Б)

и частотой встречаемости ВЗК. Отмечено, что в развитых странах с хорошо организованной инфраструктурой и сферой услуг такие факторы, как высокое материальное благосостояние и сидячая работа, повышают частоту развития ВЗК, тогда как в развивающихся странах при более низком материальном уровне заболеваемость ВЗК ниже [5, 11]. Объяснения этому факту пока не найдено. Предполагается, что причина кроется в недостаточной диагностике ВЗК в странах с более низким уровнем жизни.

Анализ занятости больных ВЗК в исследовании ESCAPE показал: более половины пациентов работает (59,6% при ЯК и 53,2% при БК), однако характер работы (активный или малоподвижный образ жизни, умственный или физический труд, уровень доходов) не изучался. Примерно равную долю больных составили в сумме учащиеся, домохозяйки, пенсионеры и не работающие по разным причинам лица (40,4% больных ЯК и 46,8% пациентов с БК). Сходные данные получены в исследовании ESCAPE-2: постоянную работу имели 58% больных ЯК и 63,7% пациентов с БК.

В исследовании ESCAPE отмечена высокая частота инвалидности по разным причинам: 30,9% (n=388) при ЯК и 40,9% (n=222) при БК. Из этого числа доля больных, имеющих инвалидность по основному заболеванию, была примерно одинакова для ЯК и БК – 12,6 и 14,9% соответственно. В ESCAPE-2 инвалидность по разным причинам составила 35,7% среди пациентов с ЯК и 51,1% при БК. Показатель частоты инвалидности важен по ряду причин. Он свидетельствует о тяжелом осложненном характере течения заболевания. Данные по таким пациентам нуждаются

в специальном анализе с точки зрения адекватности проводимого ранее лечения. В РФ этот критерий имеет значение также для системы государственного здравоохранения, так как без его учета невозможно выделить достаточное количество федеральных и региональных квот на льготное или бесплатное лекарственное обеспечение, особенно дорогостоящими препаратами.

Клиническая характеристика больных
Сроки установления диагноза. Исследование ESCAPE показало, что диагноз ВЗК ставится достаточно поздно. Средний срок установления диагноза для ЯК составил около 1,4 года (16,8 месяца), для БК значительно больше – 3,7 года (44,5 месяца) (табл. 5). Есть пациенты, у которых диагноз устанавливается почти сразу или в короткие сроки после появления первых симптомов. По всей видимости, это больные с яркой, манифестной и достаточно типичной картиной заболевания. У ряда пациентов время установления диагноза затягивается на десятилетия (420 месяцев при ЯК и 480 месяцев при БК). Обращает на себя внимание, что в среднем диагноз БК ставился гораздо позже диагноза ЯК.

Результаты, полученные в ESCAPE-2 по этому параметру при БК, значительно отличались: если медиана по ЯК совпала с аналогичным показателем в ESCAPE (4 месяца против 5 месяцев), то по БК медиана срока установления диагноза была всего 1 месяц против 12 месяцев. Мы не ставили перед собой задачу изучить причины поздней диагностики ВЗК. Однако заметим: сам факт запоздалой диагностики может говорить как о недостаточном знании врачами этой патологии в случае нетипичного течения, так и о поздней

Таблица 5. Сроки установления диагноза от начала первых симптомов в исследованиях ESCAPE и ESCAPE-2, месяцы

Показатель	ESCAPE		ESCAPE-2	
	ЯК (n=1254)	БК (n=543)	ЯК (n=667)	БК (n=333)
Среднее значение	16,8	44,5	н/д	н/д
Стандартное отклонение	39,9	77,5	н/д	н/д
Минимум	0	0	0	0
Максимум	420	480	456	47
Медиана	5,0	12,0	4,0	1,0

ЯК – язвенный колит, БК – болезнь Крона, н/д – нет данных

обращаемости пациентов при легких симптомах болезни. Как бы то ни было, но позднее установление диагноза с высокой долей вероятности может привести к развитию тяжелых, опасных для жизни осложнений и оперативному вмешательству.

Известно, что при БК есть ряд ранних симптомов, которые встречаются изолированно или в комбинациях, продолжают по несколько лет, но при этом не складываются в характерную клиническую картину заболевания. К таким проявлениям относятся лихорадка и анемия «неясного генеза», беспричинно возникающая и самопроизвольно купирующаяся боль в животе, рецидивирующая узловатая эритема или рецидивирующий афтозный стоматит без кишечной симптоматики, рецидивирующие парапроктиты или анальные трещины и др. Незнание этих особенностей течения БК часто приводит к позднему диагнозу. В исследовании ESCAре была проанализирована частота встречаемости таких симптомов до момента установления диагноза (рис. 4). Боль в животе, диарея и лихорадка «неясного генеза» в качестве единственного симптома оказались наиболее частыми ранними проявлениями БК и встречались в 82, 72 и 52% случаев соответственно. Частота других «нетипичных» симптомов колебалась от 7,7 до 22,7% случаев (см. рис. 4).

Тяжесть течения ВЗК. Для определения тяжести (активности) ЯК использовали шкалу Мэйо или критерии тяжести Truelove – Witts, рекомендованные в России [26]. Тяжесть БК оценивали по индексу активности БК (Crohn’s disease activity index – CDAI), который также включен в российские рекомендации [27]. Согласно данным ESCAре, в популяции больных ВЗК преобладали среднетяжелые и тяжелые формы – как при ЯК, так и при БК (рис. 5). Доля больных с легким течением ЯК составила всего 16%, БК – 21%. По этому критерию российская популяция пациентов с ВЗК отличается от европейской, поскольку в большинстве стран Европы легкие формы болезни встречаются значительно чаще – от 30 до 45% [28]. Низкая частота легких форм ВЗК в РФ обусловлена, на наш взгляд, недостаточной и несвоевременной диагностикой, а не особенностями российской популяции больных. В ESCAре-2 вошли пациенты только с легким (51,3%) и среднетяжелым (46,6%) течением ЯК и БК (52,3 и 47,3% соответственно), поэтому сравнить данные двух наших когорт по этому критерию не представляется возможным.

Протяженность воспаления при ЯК и локализация поражения при БК. Протяженность

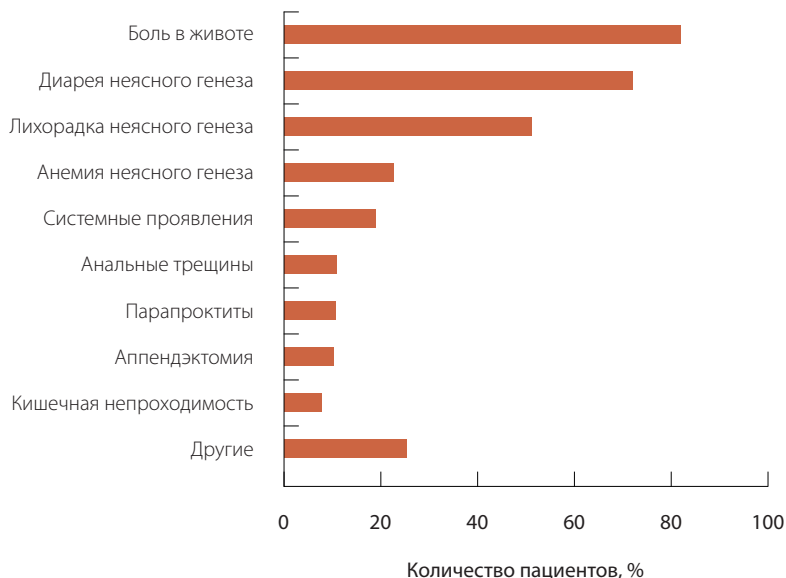


Рис. 4. Частота нетипичных симптомов в анамнезе до момента установления диагноза болезни Крона в исследовании ESCAре

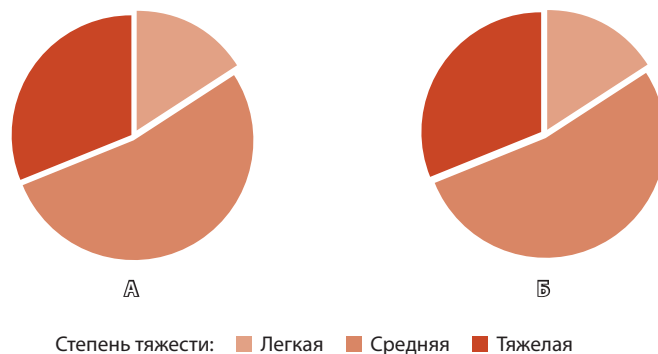


Рис. 5. Распределение пациентов с язвенным колитом (А) и болезнью Крона (Б) по тяжести течения заболевания в исследовании ESCAре, %

воспаления в толстой кишке при ЯК оценивали в соответствии с Монреальской классификацией, согласно которой выделяют дистальный колит (проктит), левосторонний колит и тотальный колит (панколит) [29]. Результаты, полученные в ESCAре, показали сравнимую частоту разных вариантов протяженности поражения: проктита – 33%, левостороннего колита – 38%, тотального колита – 29% (рис. 6). В ESCAре-2 частота левосторонних форм была сопоставимой с ESCAре, а доля больных проктитом составила 11%, что в 3 раза меньше. Соответственно, увеличилась доля больных с тотальным колитом – 55% (см. рис. 6). Несмотря на то что различия в частоте указанных форм между исследованиями были статистически значимыми, мы полагаем, что они

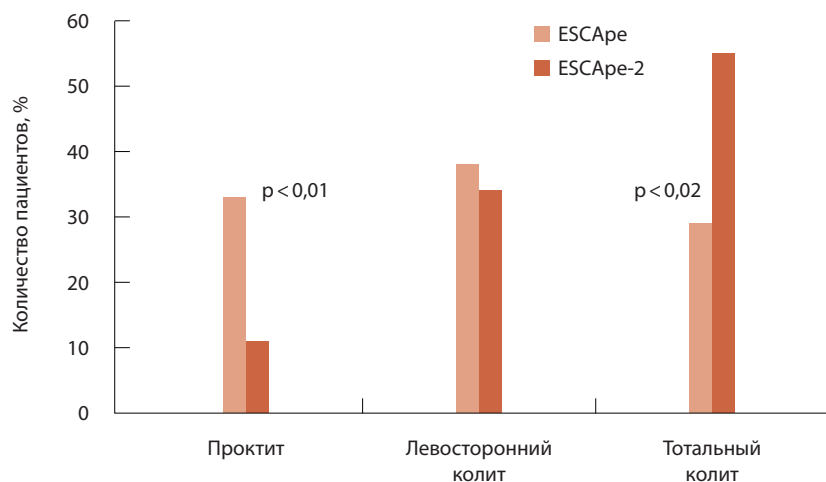


Рис. 6. Распределение пациентов с язвенным колитом по протяженности поражения толстой кишки в исследованиях ESCApe и ESCApe-2

Таблица 6. Частота различных локализаций болезни Крона в исследованиях ESCApe и ESCApe-2, %

Локализация БК	ESCApe	ESCApe-2
Терминальный илеит	31,3	35,4
Илеоколит	33,4	37,8
Колит	25,6	32,1
Аноректальная зона	–	15,0
Тощая кишка, верхние отделы желудочно-кишечного тракта	4,4	–
Смешанные поражения	5,3	–

не носят характера закономерности и обусловлены случайными причинами. В целом оба исследования показали: в РФ преобладают формы ЯК с распространенным характером воспаления – левосторонним и тотальным.

В европейской популяции доля больных ЯК с дистальным поражением (проктитом) значительно колеблется – от 27 до 60% – в зависимости от страны и периода времени, результаты некоторых исследований почти полностью совпадают с нашими данными [28, 30]. В проспективных исследованиях отмечено увеличение протяженности поражения в течение 1 и 5 лет наблюдения [31, 32]. Оба наших исследования были поперечными (одномоментными), поэтому проследить эту тенденцию в российской популяции больных ЯК мы не могли.

Что касается локализации БК (табл. 6), по данным ESCApe терминальный илеит, илеоколит и колит (включая аноректальную зону) встречались примерно в равных долях; на другие локализации (тощая кишка, верхние отделы желудочно-кишечного тракта, сочетанные поражения) приходилось не более 10%. Аналогичная ситуация была и в ESCApe-2, где доля больных терминальным илеитом, илеоколитом и колитом составила соответственно 35,4, 37,8 и 32,1%; перианальная зона была поражена в 15% случаев, чаще в комбинации с другими участками кишки. В исследовании ESCApe частоту перианальных поражений отдельно не выделяли (они были включены в группу «поражение толстой кишки»). В основном полученные нами результаты совпадают с данными исследователей из разных стран, но в некоторых работах отмечается более высокая частота изолированного колита [28]. Так, в норвежской когорте доли терминального илеита, илеоколита и колита составили 27, 23 и 48% соответственно. В этом исследовании обращает на себя внимание то, что частота БК с поражением только толстой кишки увеличилась за последние 10 лет наблюдения [33]. В Восточной Европе в период с 2002 по 2006 г. регистрировали сходные показатели: терминальный илеит выявлен в 20%, колит – 35%, илеоколит – 44% [34]. В Дании в разные периоды времени (с 1962 по 2004 г.) частота БК в форме изолированного колита колебалась, составив 30, 43 и 37% [30]. В нашей когорте частота поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта была 4,4% (в ESCApe), что выше, чем в Европе, где эти цифры варьируют в пределах 2–2,5% [34].

Внекишечные системные проявления (ВКП) характерны как для ЯК, так и для БК, и обычно сопровождают тяжелые формы заболеваний [35–37]. Большинство внекишечных проявлений – отражение генетически обусловленного аутоиммунного компонента в патогенезе ВЗК [38]. Наиболее частыми аутоиммунными внекишечными проявлениями считаются артропатии, поражение кожи и слизистой оболочки рта [39, 40]. Частота артропатий достигает 40% [39]. Спектр суставных поражений весьма широк: моно- и полиартриты крупных и мелких суставов, артралгии, аксиальная или периферическая форма анкилозирующего спондилита (чаще встречается при БК), псориатический артрит [35, 39]. При ВЗК наиболее высок риск развития анкилозирующего спондилита [41].

Кожные поражения чаще проявляются узловой эритемой, гангренозной пиодермией,

**Таблица 7.** Частота (%) и характер внекишечных проявлений при воспалительных заболеваниях кишечника в исследованиях ESCAре и ESCAре-2

Тип внекишечного проявления	ESCAре		ESCAре-2	
	ЯК	БК	ЯК	БК
Все внекишечные проявления	23,0	33,1*	29,4	41,7*
Артропатии	65,6	53,9	39,3	34,0
Анкилозирующий спондилит	–	16,6	–	11,0
Первичный склерозирующий холангит	4,4	–	4,1	–
Афтозный стоматит	5,4	12,8*	1,5	8,6*
Узловатая эритема	5,1	6,7	6,6	2,2
Гангренозная пиодермия	2,4	4,4	2,0	0,7
Поражение глаз	7,8	7,8	8,2	5,6
Другое	30,6	37,8	–	–

ЯК – язвенный колит, БК – болезнь Крона

* $p < 0,05$ по сравнению с ЯК

реже псориазом, атопическим дерматитом [39, 41, 42]. Наиболее типичным поражением слизистых оболочек признан афтозный стоматит [35]. Поражение глаз описано в виде увеитов, иридоциклитов, эписклеритов [43]. Другие варианты внекишечных системных проявлений включают первичный склерозирующий холангит, более характерный для ЯК, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный тиреоидит, поражения системы крови и др. [35, 43].

Данные по частоте и характеру ВКП, полученные в исследованиях ESCAре и ESCAре-2, отражены в табл. 7. Общая частота ВКП при БК была статистически значимо выше, чем при ЯК, что согласуется с международными данными [35, 36, 39]. Наиболее часто мы регистрировали периферические артропатии. Анкилозирующий спондилит в обоих исследованиях был диагностирован только при БК, а первичный склерозирующий холангит – только при ЯК. Частоты отдельных ВКП (рассчитанных из общего числа), кроме афтозного стоматита, не отличались друг от друга. Интересно, что во втором исследовании частота некоторых ВКП была ниже, чем в первом. Возможно, это объясняется тем, что ВКП более характерны для тяжелых форм ВЗК, а в ESCAре-2 тяжелые формы не были представлены.

Знание характера ВКП имеет большое значение для ранней диагностики ВЗК, когда кишечные симптомы болезни могут отсутствовать или

протекают субклинически, а заболевание манифестирует ВКП [37]. Правильная трактовка ВКП способствует установлению диагноза и назначению своевременной адекватной терапии при таком атипичном варианте болезни, что, в свою очередь, позволяет добиться более стойкой ремиссии, избежать осложнений и препятствует формированию резистентности к лечению.

Характеристика лечения

В исследованиях ESCAре и ESCAре-2 оценивали следующие параметры:

- терапию, проводимую больным до поступления в исследовательский центр (до включения в исследование);
- варианты терапии, назначаемой для лечения обострения при включении в исследование;
- эффективность глюкокортикостероидов (ГКС), то есть отмечали долю пациентов, хорошо ответивших на ГКС, и долю больных с развитием стероидозависимости и стероидорезистентности.

Согласно положениям зарубежных и российских консенсусных документов, базисными средствами для лечения ВЗК являются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), ГКС, иммуносупрессоры (ИС) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [26, 27, 44–49]. Аминосалицилаты используются для лечения легкого и среднетяжелого ЯК, но их эффективность ограничена при лечении даже легкой БК любой локализации [50, 51]. Глюкокортикостероиды признаны универсальными препаратами первой линии при тяжелом течении ЯК, тяжелой и среднетяжелой БК и в случаях неэффективности 5-АСК при ЯК. Иммуносупрессоры (тиопурины, метотрексат) рекомендуется назначать при ВЗК на ранних стадиях заболеваний одновременно с ГКС для преодоления стероидозависимости и для долговременной поддерживающей терапии, но не для индукции ремиссии. Генно-инженерные биологические препараты показаны при развитии стероидорезистентности/стероидозависимости и при неэффективности или непереносимости иммуносупрессоров.

Медикаментозное лечение до включения в исследование. Анализ результатов предварительного лечения больных до включения в оба исследования выявил негативные тенденции. Прежде всего обращает на себя внимание большая доля больных, которые вообще не получали поддерживающей терапии ни при ЯК, ни при БК (рис. 7). Особенно ярко это проявилось в исследовании ESCAре, в котором лечение не

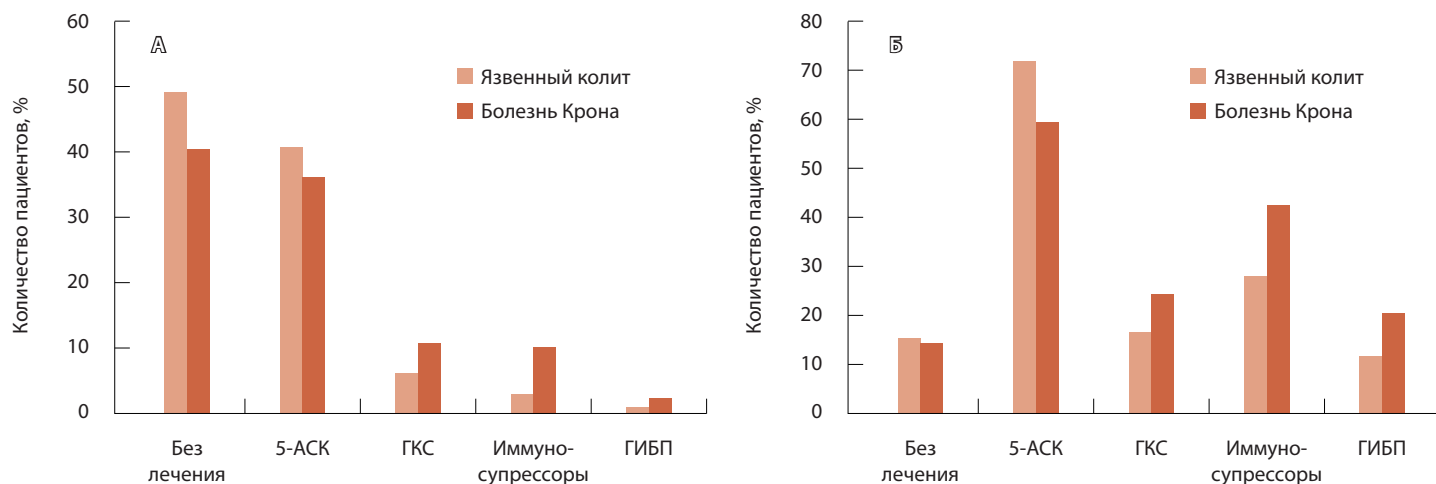


Рис. 7. Медикаментозное лечение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника до включения в исследование ESCAPE (А) и ESCAPE-2 (Б); 5-АСК – препараты 5-аминосалициловой кислоты, ГКС – глюкокортикостероиды, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

получали 40% больных БК и почти половина больных ЯК. Мы не беремся интерпретировать эти результаты, поскольку причин возникновения такой ситуации достаточно много. Имеет значение финансовое положение пациентов или их низкая комплаентность, которая, с нашей точки зрения, свидетельствует о недостаточном контакте между врачом и пациентом. Нельзя не учитывать низкую доступность льготных лекарственных препаратов. Однако основная причина, вероятнее всего, обусловлена недостаточной ориентированностью практических врачей в современных принципах ведения больных ВЗК. Исследование ESCAPE-2 проводилось через 3 года после ESCAPE. Результаты второго исследования показали, что процент больных, не получавших поддерживающей терапии, снизился в 2,5–3 раза как при ЯК, так и при БК (см. рис. 7). Эта положительная тенденция, отражает, видимо, некоторый сдвиг в понимании врачами подхода к лечению больных ВЗК. За три года, которые прошли между исследованиями, было проведено много образовательных мероприятий общероссийского и регионального уровня, в которых детально обсуждались вопросы терапии таких пациентов в соответствии с международными рекомендациями [50, 51]; были опубликованы первые отечественные рекомендации по диагностике и лечению больных ВЗК [52, 53].

Следует также отметить, что доля больных, получавших до включения в оба наших исследования препараты 5-АСК, очень высока – от 40

до 70% при ЯК и БК (см. рис. 7). Трактовать эти данные не представляется возможным, так как неизвестно, в какой стадии заболевания находились пациенты – обострения или ремиссии (анализ этих параметров не входил в задачи исследования). Возможно, часть больных получала комбинированную терапию: 5-АСК и ГКС, 5-АСК и ИС. Подобные назначения часто встречаются в реальной практике, хотя это и не соответствует клиническим рекомендациям, в том числе российским. Такая комбинация не целесообразна, поскольку доказано, что пациенты, нуждающиеся в ГКС и ИС, уже, как правило, не отвечают на препараты 5-АСК [54]. Кроме того, это увеличивает стоимость лечения.

Отрицательным моментом, безусловно, следует считать большую долю пациентов, получавших препараты 5-АСК при БК. Информация о низкой эффективности этой группы препаратов при БК была известна в период проведения наших исследований, так как содержалась в европейских и российских клинических рекомендациях [50–53].

Из рис. 7 видно, что перед включением в ESCAPE-2 больные чаще получали ГКС, ИС и ГИБП, но статистически значимых отличий от первого исследования не было. Более частое назначение ИС и ГИБП может быть следствием как образовательных мероприятий, так и повышения доступности льготных лекарственных средств.

Медикаментозное лечение в период обострения. Те же негативные моменты были отмечены

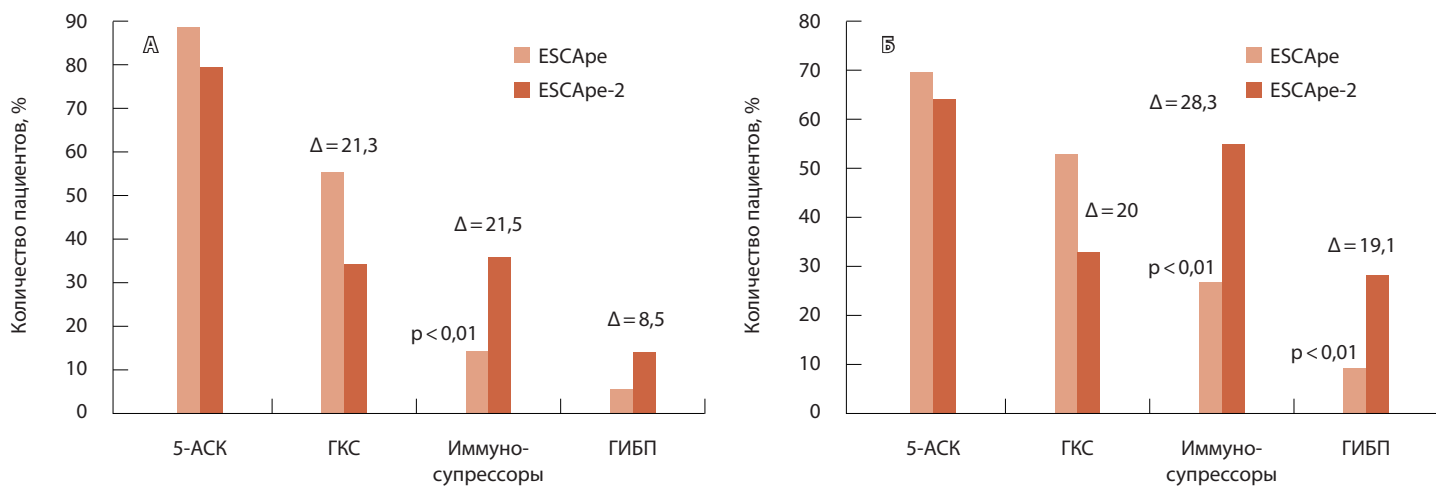


Рис. 8. Медикаментозное лечение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, назначенное на визите при включении в исследование ESCArе (А) и ESCArе-2 (Б); 5-АСК – препараты 5-аминосалициловой кислоты, ГКС – глюкокортикостероиды, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

при сравнении лечения, назначавшегося пациентам на визите при включении в оба исследования (рис. 8). Больным, включенным в ESCArе, назначали препараты 5-АСК в 90% случаев при ЯК и в 70% при БК. Эти данные следует оценивать критически с точки зрения правильности лечебного подхода. Выше было сказано, что аminosалицилаты показаны для лечения легкой и среднетяжелого ЯК [26, 45, 47, 48, 51]. В исследовании ESCArе тяжелый ЯК отмечен в 31% случаев, следовательно, у значительной части больных препараты 5-АСК были назначены не по показаниям. Что касается БК, низкая эффективность препаратов 5-АСК отражена во всех клинических рекомендациях [27, 44, 46, 49, 50]. Это положение не меняется при обновлении рекомендаций. Более того, из последней версии Консенсуса по диагностике и лечению БК, принятого Европейской организацией по изучению БК и ЯК (European Crohn's Colitis Organisation – ECCO), исключен даже сульфасалазин, ранее рекомендовавшийся для лечения легкой БК толстой кишки [49]. Для БК оправдано применение 5-АСК лишь в этилцеллюлозном покрытии в редких случаях и только при лечении легкой БК высоких отделов тонкой кишки, что отражено в первоначальных и пересмотренных российских рекомендациях [27, 46, 52, 53]. Однако доля больных с легкой БК в исследовании ESCArе составила 21%, а поражение тонкой кишки отмечено всего у 4,4% (см. рис. 5, табл. 6), тогда как 5-АСК применяли

в 70% случаев. В ESCArе-2 эта ситуация сохранилась: 5-АСК назначали 80% пациентов с ЯК и 64% – с БК (см. рис. 8).

Сравнительный анализ результатов двух исследований позволяет говорить о тенденции к снижению частоты назначений ГКС при ЯК и БК (примерно на 20%), но различия не достигли уровня статистической значимости (см. рис. 8). Возможно, это связано с отсутствием тяжелых форм ВЗК во втором исследовании.

Иммуносупрессоры в ESCArе использовали редко: всего у 14,4% больных ЯК и у 26,8% пациентов с БК (см. рис. 8). Были ли они назначены в виде монотерапии или в комбинации с ГКС (как того требуют современные рекомендации), неизвестно, поскольку такая задача в исследованиях не ставилась. В ESCArе ГИБП были назначены незначительному числу больных, как при ЯК, так и при БК (см. рис. 8). Частично это можно объяснить низкой доступностью ГИБП в те годы. Результаты ESCArе-2 показали, что статистически значимо выросла доля больных, получавших ИС при обоих заболеваниях, особенно при БК (до 55%). Частота назначения ГИБП также увеличилась, но статистически значимо только при БК (см. рис. 8). Отмеченные изменения следует рассматривать как следствие образовательных мероприятий и улучшения доступности ГИБП.

Результаты ESCArе-2 свидетельствуют о том, что за 3 года, прошедшие между двумя исследованиями, лечение больных стало

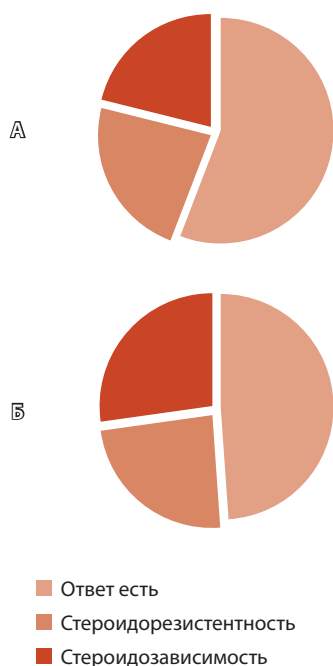


Рис. 9. Распределение пациентов с язвенным колитом (А) и болезнью Крона (Б) по ответу на лечение глюкокортикостероидами в исследовании ESCAре, %

в большей степени соответствовать рекомендуемым подходам. Прежде всего это касается более частого использования ИС и ГИБП. Следует, однако, отметить: традиционные, точнее, устаревшие взгляды на применение 5-АСК в любой клинической ситуации, особенно при БК, остались прежними. На наш взгляд, это объясняется тем, что препараты данной группы наиболее доступны для пациентов.

Стероидозависимость и стероидорезистентность. Поскольку ГКС в течение многих лет считаются основными препаратами для лечения тяжелых вариантов ВЗК, а при БК назначаются как препараты первой линии даже при легких формах, ответ на ГКС – ключевой момент в оценке эффективности лечения. В контексте терапии этими препаратами принято выделять три основных варианта ответа: «ответ есть», «ответа нет» (стероидорезистентность), «ответ есть, но теряется при снижении дозы ГКС или их отмене» (стероидозависимость). Ответ на ГКС, частоту развития стероидорезистентности или стероидозависимости определяли только в исследовании ESCAре. Ответом на ГКС считали достижение клинической или клинико-эндоскопической ремиссии, но оценка скорости достижения ответа в задаче исследования не входила. Факт наличия

Конфликт интересов

Исследования ESCAре и ESCAре-2 проводились при организационной и финансовой поддержке подразделения фармацевтической компании MSD в Российской Федерации.

Благодарности

За активное участие и помощь в проведении исследований авторы благодарят: к.м.н. С.Б. Александрову (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России), к.м.н. Е.С. Бодрягину (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России), А.С. Волкова (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России), к.м.н. Г.А. Катаганову (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России), к.м.н. О.В. Крапивную (НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Хабаровск-1 ОАО «РЖД»), к.м.н. К.Е. Мазовку (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России), Л.С. Мкртчян (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России), к.м.н. Л.В. Николаеву (ФГБОУ ВО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России), М.Г. Холоденко (КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул), к.м.н. И.Д. Четкинину (КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона»), к.м.н. М.В. Шапину (ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России)

стероидозависимости или стероидорезистентности устанавливали в момент включения в исследование. Поскольку исследование было одномоментным, дальнейшая динамика ответа на ГКС или его потеря не оценивались. Результаты показали, что 56% больных ЯК и 49% больных БК к моменту включения в исследование ответили на терапию ГКС. Стероидорезистентность при ЯК развивалась в 23%, а стероидозависимость – в 21% случаев. При БК стероидорезистентность и стероидозависимость сформировались соответственно в 24 и 27% случаев. Таким образом, в сумме отсутствие или потеря ответа на ГКС как при ЯК, так и при БК отмечены практически у половины пациентов (рис. 9). Преодолеть стероидозависимость / стероидорезистентность можно с помощью ИС или ГИБП, но в период проведения исследований частота назначения этих групп препаратов, как мы показали, была очень небольшой в силу разных причин.

Заключение

Результаты первых двух больших эпидемиологических исследований в России выявили ряд характеристик, совпадающих с мировыми тенденциями: половозрастной состав больных ЯК и БК, возраст начала заболевания, соотношение городских и сельских жителей, статус курения, частота и характер ВКП. В РФ, в отличие от европейских стран, преобладают среднетяжелые и тяжелые формы ЯК со значительной протяженностью поражения. Низкую частоту легких и ограниченных форм ВЗК можно объяснить недостаточной диагностикой. Большое количество больных получали 5-АСК как при ЯК, так и при БК, несмотря на то что при БК эта группа препаратов демонстрирует низкую эффективность. Частота назначения ИС и ГИБП выросла во втором исследовании, вероятнее всего, благодаря системе образовательных мероприятий. Тем не менее отмечена общая низкая частота назначения ГИБП при ВЗК, по-видимому, обусловленная недостаточной доступностью этой группы препаратов. Частота стероидорезистентности / стероидозависимости в сумме составляет практически половину случаев как при ЯК, так и при БК. В целом можно говорить о некоторых положительных сдвигах в лечении больных во втором исследовании по сравнению с первым, но проследить динамику изменений можно только при условии проведения аналогичных исследований с определенной периодичностью. ©



Литература

1. Воробьев ГИ, Халиф ИЛ, ред. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош; 2008. 400 с.
2. Huber S, editor. New insights into inflammatory bowel disease. InTech; 2016. doi: 10.5772/61540.
3. M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2013;6:33–47. doi: 10.4137/CGast.S12731.
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46–54.e42. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
5. Harlan WR, Meyer A, Fisher J. Inflammatory bowel disease: epidemiology, evaluation, treatment, and health maintenance. *N C Med J.* 2016;77(3):198–201. doi: 10.18043/ncm.77.3.198.
6. Hammer T, Nielsen KR, Munkholm P, Burisch J, Lyng E. The Faroese IBD Study: incidence of inflammatory bowel diseases across 54 years of population-based data. *J Crohns Colitis.* 2016;10(8):934–42. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw050.
7. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. 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):690–7. doi: 10.1136/gut.39.5.690.
8. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Šhonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup JF, Salupere R, Nielsen KR, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos EV, Katsanos KH, Ladefoged K, Lakatos L, Björnsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Mila M, De Padova A, D'Inca R, Beltrami M, Kupcinskas L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Mihu I, Magro F, Barros LF, Goldis A, Lazar D, Belousova E, Nikulina I, Hernandez V, Martinez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P; 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. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304636.
9. Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A, Rawsthorne P. Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Epidemiol.* 2001;154(4):328–35.
10. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology.* 1991;100(2):350–8. doi: 10.1016/0016-5085(91)90202-V.
11. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut.* 2000;46(3):336–43. doi: http://dx.doi.org/10.1136/gut.46.3.336.
12. Belousova E, Khalif I. Social, demographic and clinical features of inflammatory bowel disease in Russia. *Gastroenterology.* 2012;142(5; Suppl 1):S-794. doi: https://doi.org/10.1016/S0016-5085(12)63083-2.
13. Халиф ИЛ, Шапина МВ, Головенко АО, Белоусова ЕА, Чашкова ЕЮ, Ляхин АВ, Князев ОВ, Барановский АЮ, Николаева НН, Ткачев АВ. 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.
14. Marshall JK, Hilsden RJ. Environment and epidemiology of inflammatory bowel diseases. In: Satsangi J, Sutherland RL, editors. *Inflammatory bowel disease.* London: Churchill Livingstone; 2003. p. 17–28.
15. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *Am J Epidemiol.* 1999;149(10):916–24.
16. Betteridge JD, Armbruster SP, Maydonovitch C, Veerappan GR. 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. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281334d.
17. Lördal M, Cars T, Wettermark B. Gender differences of IBD care in the healthcare region of Stockholm. *Gastroenterology.* 2014;146(5; Suppl 1):S204. doi: 10.1016/S0016-5085(14)60722-8.
18. Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR, Nguyen GC, Underwood FE, Nuttmann A, Jones JL, Potter BK, Catley CA, Nuttgut ZJ, Cui Y, Tanyingoh D, Mojaverian N, Bittou A, Carroll MW, de Bruyn J, Dummer TJB, El-Matary W, Griffiths AM, Jacobson K, Kuenzig ME, Leddin D, Lix LM, Mack DR, Murthy SK, Sánchez JNP, Singh H, Targownik LE, Vutcovici M, Bernstein CN. Rural and urban residence during early life is associated with risk of inflammatory bowel disease: a population-based inception and birth cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(9):1412–22. doi: 10.1038/ajg.2017.208.
19. 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):22529–42.
20. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(6):848–59.
21. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(11):1462–71. doi: 10.4065/81.11.1462.
22. Biedermann L, Fournier N, Misselwitz B, Frei P, Zeit J, Manser CN, Pittet V, Juillerat P, von Känel R, Fried M, Vavricka SR, Rogler G; Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study Group. 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(10):819–29. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv113.
23. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(5):993–1002. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00381.x.
24. Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Baneshi MR, Smith LA, Arnott ID, Satsangi J. Smoking habit and load influence age at diagnosis and disease extent in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):589–97. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01065.x.
25. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(9):1399–406. doi: 10.1038/ajg.2012.196.
26. Ивашкин ВТ, Шельгин ЮА, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Белоусова ЕА, Головенко ОВ, Григорьев ЕГ, Костенко НВ, Лапина ТЛ, Маев ИВ, Москалев АИ, Низов АИ, Николаева НН, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Румянцев ВГ, Тимербулатов ВМ, Тertychny AS, Ткачев АВ, Трухманов АС, Халиф АЛ, Хубезов ДА, Чашкова ЕЮ, Шифрин ОС, Щукина ОБ. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;(1):48–65.
27. Ивашкин ВТ, Шельгин ЮА, Халиф ИЛ, Белоусова ЕА, Шифрин ОС, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Алексеев СА, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Болихов КВ, Валуйских ЕЮ, Варданян АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ, Головенко АВ, Головенко ОВ, Григорьев ЕГ, Губонина ИВ, Жигалова ТН, Кашников ВН, Кизова ЕА, Князев ОВ, Костенко НВ, Куляпин АВ, Морозова НА, Муравьев АВ, Низов АА, Никитина НВ, Николаева НН, Никулина НВ, Одинова АХ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Потапов АС, Румянцев ВГ,



- Светлова ИО, Ситкин СИ, Тимербулатов ВМ, Ткачев АВ, Ткаченко ЕИ, Фролов СА, Хубезов ДА, Чашкова ЕЮ, Шапина МВ, Щукина ОБ, Яковлев АА. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. 2017;(2):7–29.
28. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL; ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7(4): 322–37. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.010.
 29. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhardt AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. 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:5A–36A.
 30. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, Langholz E, Thomsen OØ, Munkholm P. 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(4):481–9. doi: 10.1002/ibd.20036.
 31. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Saunar J, Kjellevoid Ø, Schulz T, Vatn MH, Moum B; 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.
 32. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(6):1564–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01145.x.
 33. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Saunar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I; IBSEN Study Group. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1430–8. doi: 10.1016/j.cgh.2007.09.002.
 34. Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Lakatos PL. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(12):2558–65. doi: 10.1002/ibd.21607.
 35. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
 36. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2003;9(10):2300–7. doi: 10.3748/wjg.v9.i10.2300.
 37. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982–92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
 38. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*. 2011;60(12):1739–53. doi: 10.1136/gut.2009.199679.
 39. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):110–9. doi: 10.1038/ajg.2010.343.
 40. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40 Suppl 2:S253–9. doi: 10.1016/S1590-8658(08)60534-4.
 41. Cohen R, Robinson D Jr, Paramore C, Fraerman K, Renahan K, Bala M. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001–2002. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(6): 738–43. doi: 10.1002/ibd.20406.
 42. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, Bachelez H, Gislason GH, Hansen PR, Skov L. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):487–92. doi: 10.1111/bjd.14528.
 43. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2011;7(4):235–41.
 44. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517. doi: 10.1038/ajg.2018.27.
 45. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501–23. doi: 10.1038/ajg.2009.727.
 46. National Institute for Health and Care Excellence. Crohn's disease: management. Clinical guideline (update CG152). NICE; 2018 [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg152>.
 47. National Institute for Health and Care Excellence. Ulcerative colitis: management. Clinical guideline (update CG166). NICE; 2013 [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/Guidance/cg166>.
 48. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation [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. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649–70. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
 49. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1): 3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
 50. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28–62. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.002.
 51. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):991–1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
 52. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника. *Колопроктология*. 2013;(3 Прилож.):2–38.
 53. Халиф ИЛ, Белоусова ЕА. Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника в схемах: пособие для врачей. М.: Форте принт; 2014. 40 с.
 54. Van Assche G, Peyrin-Biroulet L, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR, Bokemeyer B, Mantzaris GJ, Armuzzi A, Sebastian S, Lara N, Lynam M, Rojas-Farreras S, Fan T, Ding Q, Black CM, Kachroo S. Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months – Multicenter European cohort study. *Dig Liver Dis*. 2016;48(6):592–600. doi: 10.1016/j.dld.2016.01.011.

References

1. Vorob'ev GI, Khalif IL, editors. The nonspecific inflammatory bowel diseases. Moscow: Miklosh; 2008. 400 p. Russian.
2. Huber S, editor. New insights into inflammatory bowel disease. InTech; 2016. doi: 10.5772/61540.
3. M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2013;6:33–47. doi: 10.4137/CGast.S12731.
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46–54. e42. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
5. Harlan WR, Meyer A, Fisher J. Inflammatory bowel disease: epidemiology, evaluation, treatment, and health maintenance. *N C Med J.* 2016;77(3): 198–201. doi: 10.18043/nmc.77.3.198.
6. Hammer T, Nielsen KR, Munkholm P, Burisch J, Lyngge E. The Faroese IBD Study: incidence of inflammatory bowel diseases across 54 years of population-based data. *J Crohns Colitis.* 2016;10(8):934–42. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw050.
7. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. 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):690–7. doi: 10.1136/gut.39.5.690.
8. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup JF, Salupere R, Nielsen KR, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos EV, Katsanos KH, Ladefoged K, Lakatos L, Björnsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Milla M, De Padova A, D'Incà R, Beltrami M, Kupcinkas L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Mihai I, Magro F, Barros LF, Goldis A, Lazar D, Belousova E, Nikulina I, Hernandez V, Martinez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P; 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. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304636.
9. Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A, Rawsthorne P. Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Epidemiol.* 2001;154(4):328–35.
10. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology.* 1991;100(2):350–8. doi: 10.1016/0016-5085(91)90202-V.
11. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut.* 2000;46(3):336–43. doi: 10.1136/gut.46.3.336.
12. Belousova E, Khalif I. Social, demographic and clinical features of inflammatory bowel disease in Russia. *Gastroenterology.* 2012;142(5; Suppl 1):S-794. doi: 10.1016/S0016-5085(12)63083-2.
13. Khalif IL, Shapina MV, Golovenko AO, Belousova YeA, Chashkova YeYu, Lakhin AV, Knyazev OV, Baranovsky AYU, Nikolayeva NN, Tkachev AV. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based one-stage observational study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(3):54–62. Russian. doi: 10.22416/1382-4376.
14. Marshall JK, Hilsden RJ. Environment and epidemiology of inflammatory bowel diseases. In: Satsangi J, Sutherland RL, editors. *Inflammatory bowel disease.* London: Churchill Livingstone; 2003. p. 17–28.
15. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *Am J Epidemiol.* 1999;149(10):916–24.
16. Betteridge JD, Armbruster SP, Maydonovitch C, Veerappan GR. 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. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281334d.
17. Lördal M, Cars T, Wettermark B. Gender differences of IBD care in the healthcare region of Stockholm. *Gastroenterology.* 2014;146(5; Suppl 1):S204. doi: https://doi.org/10.1016/S0016-5085(14)60722-8.
18. Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR, Nguyen GC, Underwood FE, Guttman A, Jones JL, Potter BK, Catley CA, Nugent ZJ, Cui Y, Tanyingoh D, Mojaverian N, Bitton A, Carroll MW, deBruyn J, Dummer TJB, El-Matary W, Griffiths AM, Jacobson K, Kuenzig ME, Leddin D, Lix LM, Mack DR, Murthy SK, Sánchez JNP, Singh H, Targownik LE, Vutcovic M, Bernstein CN. Rural and urban residence during early life is associated with risk of inflammatory bowel disease: a population-based inception and birth cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(9):1412–22. doi: 10.1038/ajg.2017.208.
19. 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):22529–42.
20. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(6):848–59.
21. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(11):1462–71. doi: 10.4065/81.11.1462.
22. Biedermann L, Fournier N, Misselwitz B, Frei P, Zeitl J, Manser CN, Pittet V, Juillerat P, von Känel R, Fried M, Vavricka SR, Rogler G; Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study Group. 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(10):819–29. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv113.
23. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(5):993–1002. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00381.x.
24. Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Baneshi MR, Smith LA, Arnott ID, Satsangi J. Smoking habit and load influence age at diagnosis and disease extent in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):589–97. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01065.x.
25. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(9):1399–406. doi: 10.1038/ajg.2012.196.
26. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abdulganijeva DI, Abdulkhakov RA, Alekseyeva OP, Achkasov SI, Baranovsky AYU, Belousova YeA, Golovenko OV, Grigor'yev YeG, Kostenko NV, Lapina TL, Mayev IV, Moskalev AI, Nizov AI, Nikolayeva NN, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova YeA, Rumyantsev VG, Timerbulatov VM, Tertychny AS, Tkachev AV, Trukhmanov AS, Khalif AL, Khubezov DA, Chashkova YeYu, Shifrin OS, Schukina OB. Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;(1):48–65. Russian.
27. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abdulganijeva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Achkasov SI, Baranovskiy AYU, Bolikhov KV, Valuyskikh EYu, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko AO, Golovenko OV, Grigor'ev EG, Gubonina IV, Zhigalova TN, Kashnikov VN, Kizova EA, Knyazev OV, Kostenko NV, Kulyapin AV, Morozova NA, Murav'ev AV, Nizov AA, Nikitina NV, Nikolaeva NN, Nikulina NV, Odintsova AKH, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova EA, Potapov AS, Rumyantsev VG, Svetlova IO, Sitkin SI, Timerbulatov VM, Tkachev AV, Tkachenko EI, Frolov SA,



- Khubezov DA, Chashkova EYu, Shapina MV, Shchukina OB, Yakovlev AA. Clinical guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologia*. 2017;(2):7–29. Russian.
28. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL; ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7(4):322–37. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.010.
29. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. 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:5A–36A.
30. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, Langholz E, Thomsen OØ, Munkholm P. 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(4):481–9. doi: 10.1002/ibd.20036.
31. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjellelvold Ø, Schulz T, Vatn MH, Moum B; 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.
32. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(6):1564–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01145.x.
33. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I; IBSEN Study Group. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1430–8. doi: 10.1016/j.cgh.2007.09.002.
34. Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szpocs I, Molnar C, Komaromi E, Lakatos PL. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(12):2558–65. doi: 10.1002/ibd.21607.
35. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
36. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2003;9(10):2300–7. doi: 10.3748/wjg.v9.i10.2300.
37. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982–92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
38. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*. 2011;60(12):1739–53. doi: 10.1136/gut.2009.199679.
39. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitl J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):110–9. doi: 10.1038/ajg.2010.343.
40. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40 Suppl 2:S253–9. doi: 10.1016/S1590-8658(08)60534-4.
41. Cohen R, Robinson DJ, Paramore C, Fraeman K, Renahan K, Bala M. Autoimmune disease comorbidity among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001–2002. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(6):738–43. doi: 10.1002/ibd.20406.
42. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, Bachelez H, Gislasen GH, Hansen PR, Skov L. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):487–92. doi: 10.1111/bjd.14528.
43. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2011;7(4):235–41.
44. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517. doi: 10.1038/ajg.2018.27.
45. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501–23. doi: 10.1038/ajg.2009.727.
46. National Institute for Health and Care Excellence. Crohn's disease: management. Clinical guideline (update CG152). NICE; 2018. [Internet]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg152>.
47. National Institute for Health and Care Excellence. Ulcerative colitis: management. Clinical guideline (update CG166). NICE; 2013. [Internet]. Available at: <https://www.nice.org.uk/Guidance/cg166>.
48. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation [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. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649–70. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
49. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
50. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28–62. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.002.
51. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):991–1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
52. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Koloproktologia*. 2013;(3 Suppl):2–38. Russian.
53. Khalif IL, Belousova EA. Conservative therapy of inflammatory bowel diseases: in schemes. A manual for physicians. Moscow: Forte print; 2014. 40 p. Russian.
54. Van Assche G, Peyrin-Biroulet L, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR, Bokemeyer B, Mantzaris GJ, Armuzzi A, Sebastian S, Lara N, Lynam M, Rojas-Farreras S, Fan T, Ding Q, Black CM, Kachroo S. Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months – Multicenter European cohort study. *Dig Liver Dis*. 2016;48(6):592–600. doi: 10.1016/j.dld.2016.01.011.



Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies

E.A. Belousova¹ • D.I. Abdulganieva² • O.P. Alexeeva³ • S.A. Alexeenko⁴ • A.Yu. Baranovsky⁵ • E.Yu. Valuyskikh⁶ • A.O. Golovenko^{7,8} • O.V. Golovenko⁹ • T.N. Zhigalova¹⁰ • O.V. Knyazev¹¹ • A.V. Kulyapin¹² • A.V. Lakhin¹³ • M.A. Livzan¹⁴ • T.G. Lubyanskaya¹⁵ • N.N. Nikolaeva¹⁶ • N.V. Nikitina¹ • I.V. Nikulina¹ • M.F. Osipenko¹⁷ • V.V. Pavlenko¹⁸ • A.I. Parfenov¹¹ • Y.E. Rogachikov¹⁹ • I.O. Svetlova¹⁷ • A.V. Tkachev²⁰ • E.I. Tkachenko²¹ • I.L. Khalif²² • E.Yu. Chashkova²³ • O.B. Shchukina²⁴ • N.S. Yazenok²⁵ • A.A. Yakovlev²⁰

Background: Epidemiological studies performed in different countries have identified a number of trends that allow to predict the problems related to the prevalence of inflammatory bowel diseases (IBD), their severity and healthcare resources utilization. **Aim:** To present comparative results of two large epidemiological studies of IBD in the Russian Federation (RF), i.e. ESCApe and ESCApe-2. **Materials and methods:** Two multicenter cross-sectional cohort studies with a similar design were performed at three-year interval. The studies had the common aim: to identify social and demographic and clinical particulars of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) in RF, as well as treatment options. Twenty (20) centers of gastroenterology from 17 RF regions participated in the ESCApe (2010–2011) and 8 centers from 7 RF regions in the ESCApe-2 study (2013–2014). **Results:** The ESCApe study included 1797 patients (1254 UC and 543 CD), whereas the ESCApe-2 included 1000 patients (667 UC and 333 CD). *Patient demographic and social characteristics:* In both studies, female: male ratio was similar in UC and CD. Patients' age was almost identical: in UC, median age was 38 years and 40 years in ESCApe and ESCApe-2, respectively; in CD the corresponding values were 36 and 35 years. In ESCApe, the peak UC onset was at the age of 21 to 40 years, whereas in CD it was shifted towards younger age (22.5% of the patients manifested before 20 years) and the peak incidence was in three age groups (below 20 years, 21 to 30 and 31 to 40 years). A statistically significant difference between CD and UC was found only in the age group of 11 to 20 years (22.5% vs. 13.6%, respectively, $p < 0.01$). In ESCApe-2, median age of disease onset in UC and CD was approximately 30 years. In both studies, urban:rural ratio for UC and CD was 4:1. In ESCApe, the proportion of current smokers among CD patients was almost two-fold higher than among those with UC (15.6 and 8.8%, respectively, $p < 0.001$); the same trend was found in ESCApe-2 (15 and 7.3%, $p < 0.001$). Socioeconomic characteristics of patients in both studies were similar: 50 to 60% were at work (professional occupation and income levels were not studied); in ESCApe 30.9% of UC patients and 40.9% of CD patients had legal disability due to various reasons (including that related to UC and CD in 12.6 and 14.9%, respectively), whereas in ESCApe-2 the respective proportions were 35.7 and 51.1%. *Clinical characteristics of patients:* The time from the first UC symptoms

to diagnosis was similar in both studies (median, 5 months in ESCApe and 4 months in ESCApe-2); in CD patients these parameters were significantly different in both studies (12 vs. 1 month). As for the severity of the disease, the UC patients in ESCApe had mild disease in 16%, moderate in 53%, and severe in 31%, whereas the respective proportions among the CD patients were 21, 44, and 35%. In ESCApe-2, there were no patients with severe disease; mild and moderate UC were diagnosed in 51.3 and 46.6% of the patients, respectively, and mild and moderate CD, in 52.3 and 47.3%. The frequency of left-side UC was similar: 38% in ESCApe and 34% in ESCApe-2. Proctitis was more frequent in the first study (33 vs. 11%, $p < 0.01$), and total UC was more frequent in the second study (29 vs. 55%, $p < 0.02$). There were no significant differences between ESCApe and ESCApe-2 in the main CD localizations: terminal ileitis was seen in 31.3 and 35.4% of the patients, respectively, ileocolitis in 33.4 and 37.8%, colitis in 25.6 and 32.1%. The upper gastrointestinal involvement in ESCApe was found 4.4%, and mixed involvement in 5.3%. In both studies, extra-intestinal manifestations were more frequent in CD, than in UC: in ESCApe, 33.1% and 23% ($p < 0.05$), and in ESCApe-2 in 41.7 and 29.4%, respectively ($p < 0.05$). Peripheral arthropathies were most frequent. Ankylosing spondylitis was found in CD only, and primary sclerosing cholangitis, only in UC. Aphthous stomatitis was significantly more prevalent in CD in both studies. There were no significant differences in all other extra-intestinal symptoms (eye and skin involvement). *Treatment characteristics:* Treatment options before the study entry, as well as at the study inclusion visit were analyzed. In ESCApe, the majority of the patients had not been given any treatment before the study entry (49.1% with UC and 40.5% with CD). Three years later the situation was changing: in ESCApe-2, the proportion of treatment-naïve patients was 2.5 to 3-fold lower (15.3% with UC and 14.4% with CD), which was most probably related to increasing awareness of physicians. Before the study entry, most patients (40 to 70%) had been treated with 5-aminosalicylic acid (5-ASA). Before the second study, the patients were more frequently treated with glucocorticosteroids (GCS), immunosuppressors and genetically engineered biological agents (GEBA), but with no significant differences from the first study. 5-ASA prevailed also among the agents that were administered

during the inclusion visits in both studies (80 to 90% UC patients and about 70% of CD patients). Compared to ESCApe, in ESCApe-2 there was a trend towards lower rate of GCS administration in UC and CD, but the differences did not reach the significance level. It may be explained by the absence of severe IBD types in ESCApe-2. In ESCApe, immunosuppressors were rarely used (in 14.4% of the UC patients and in 26.8% of the CD patients); however, in ESCApe-2 there were administered more frequently: up to 35.9% of the UC patients and 55.1% of the CD patients ($p < 0.01$ for both cases). It was unknown if immunosuppressors were used as monotherapy or in combination with GCS. Three years later, the rate of GEBA administration was also higher, but this increase was significant only in CD: 28.3% in ESCApe-2 vs. 9.2% in ESCApe ($p < 0.01$). According to the results of ESCApe, in the UC patients steroid resistance was seen in 23% and steroid dependency in 21%, whereas in the CD patients these values were 24 and 27%, respectively. In ESCApe-2 these parameters were not assessed. **Conclusion:** Both studies showed a number of patterns coinciding with the world trends, such as age and gender distribution of UC and CD patients, age at manifestation, the proportion of urban to rural residents, smoking status, prevalence and types of extra-intestinal symptoms. Unlike in European countries, moderate and severe forms of UC with extensive involvement are prevalent in RF. Low prevalence of mild and limited types of IBD is to be explained by underdiagnosis. Of note is the high proportion of patients with UC and CD treated with 5-ASA, although in CD these agents have demonstrated low efficacy. The rates of immunosuppressors and GEBA administration significantly increased in the second study, most likely, due to the implementation of a system of educational measures. Nevertheless, the rate of GEBA use in IBD remains low, which is to be related to their insufficient availability. In total, steroid resistance / steroid dependency rate amount to almost half of UC and CD cases. In general, some positive changes in the patient management are obvious in the second study. However, monitoring these changes over time could only be possible if similar studies would be performed at regular intervals.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, treatment, diagnosis



For citation: Belousova EA, Abdulganieva DI, Alexeeva OP, Alexeenko SA, Baranovsky AYu, Valuyskikh EYu, Golovenko AO, Golovenko OV, Zhigalova TN, Knyazev OV, Kulyapin AV, Lakhin AV, Livzan MA, Lubyanskaya TG, Nikolaeva NN, Nikitina NV, Nikulina IV,

Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Rogachikov EYu, Svetlova IO, Tkachev AV, Tkachenko EI, Khalif IL, Chashkova EYu, Shchukina OB, Yazenok NS, Yakovlev AA. Social and demographic characteristics, Features of disease course and treatment options of inflammatory

bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–63. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.

Received 15 September 2018; accepted 6 November 2018

Conflict of interests

The studies ESCape and ESCape-2 were performed with organizational and financial support from the Russian affiliate of MSD.

Acknowledgements

Authors would like to thank for active participation and assistance in performing of the studies: S.B. Aleksandrova, MD (Stavropol State Medical University); E.S. Bodryagina, MD (Kazan State Medical University); A.S. Volkov (Rostov State Medical University); G.A. Kataganova, MD (Stavropol State Medical University); O.V. Krapivnaya, MD (Khabarovsk Railway Clinical Hospital); K.E. Mazovka, MD (Rostov State Medical University); L.S. Mkrtchyan (Rostov State Medical University); L.V. Nikolaeva, MD (Krasnoyarsky State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky); M.G. Kholodenko (Regional Clinical Hospital, Barnaul); I.D. Chechetkina, MD (Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 named after I.S. Berzon); M.V. Shapina, MD (Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology)

Elena A. Belousova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology and Hepatology; Head of the Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 199 95 58, +7 (903) 561 77 55. E-mail: eabelous@yandex.ru

Diana I. Abdulganieva – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Hospital Therapy²

Ol'ga P. Alexeeva – MD, PhD, Professor, Director of Volga Center of Gastroenterology³

Sergey A. Alexeenko – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Hospital Therapy⁴

Andrey Yu. Baranovsky – MD, PhD, Professor, Head of the Research, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology⁵

Ekaterina Yu. Valuyskikh – MD, PhD, Head of Department of Therapy⁶

Alexey O. Golovenko – MD, PhD, Gastroenterologist⁷; Assistant, Chair of Chair of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology⁸

Oleg V. Golovenko – MD, PhD, Professor, Chair of Coloproctology⁹

Tat'yana N. Zhigalova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics¹⁰

Oleg V. Knyazev – MD, PhD, Head of Department of Inflammatory Bowel Diseases¹¹

Andrey V. Kulyapin – MD, PhD, Head of Department of Coloproctology¹²

Aleksandr V. Lakhin – MD, Head of Department of Coloproctology¹³

Maria A. Livzan – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy¹⁴

Tat'yana G. Lubyanskaya – MD, PhD, Head of Department of Gastroenterology¹⁵

Nonna N. Nikolaeva – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, Institut of Postgraduate Education¹⁶

Natal'ya V. Nikitina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Gastroenterology and Hepatology; Associate Professor, Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty¹

Inna V. Nikulina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty¹

Marina F. Osipenko – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Propaedeutics of Internal Diseases¹⁷

Vladimir V. Pavlenko – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Diseases¹⁸

Asfod I. Parfenov – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathology of the Intestine¹¹

Yuriy E. Rogachikov – MD, PhD, Head of Department of Gastroenterology¹⁹

Irina O. Svetlova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Hematology and Transfusiology, Faculty for Continuing Medical Education and Professional Development¹⁷

Aleksandr V. Tkachev – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Propaedeutics of Internal Diseases²⁰

Evgeniy I. Tkachenko – MD, PhD, Professor, 2nd Chair of Therapy (Postgraduate Training)²¹

Igor L. Khalif – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Inflammatory and Functional Bowel Diseases²²

Elena Yu. Chashkova – MD, PhD, Head of Department of Reconstructive Surgery²³

Oksana B. Shchukina – MD, PhD, Research Advisor of the Municipal Center for Diagnostics and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, Municipal Clinical Hospital No. 31, Associate Professor, Chair of General Medical Practice²⁴

Nadezhda S. Yazenok – MD, PhD, Head of Department of Gastroenterology and Therapy²⁵

Aleksey A. Yakovlev – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Gastroenterology and Endoscopy with the Course of Clinical Pharmacology²⁰

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Kazan State Medical University; 49 Butlerova ul., Kazan, 420012, Russian Federation

³ The Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital n.a. N.A. Semashko; 190 Rodionova ul., Nizhny Novgorod, 603126, Russian Federation

⁴ The Far Eastern State Medical University; 35 Karla Marksa ul., Khabarovsk, 680000, Russian Federation

⁵ St. Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya naberezhnaya, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

⁶ State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine; 4 Timakova ul., Novosibirsk, 630117, Russian Federation

⁷ GMS Clinics and Hospitals; 6/1 1-y Nikoloshchepovskiy per., Moscow, 121099, Russian Federation

⁸ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

⁹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 2/1–1 Barrikadnaya ul., Moscow 125993, Russian Federation

¹⁰ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47 Piskarevsky prospekt, Saint Petersburg, 195067, Russian Federation

¹¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation

¹² Ufa City Clinical Hospital No. 21; 3 Lesnoy pr-d, Ufa, 450071, Russian Federation

¹³ Lipetsk Regional Clinical Hospital; 6a Moskovskaya ul., Lipetsk, 398055, Russian Federation

¹⁴ Omsk State Medical University; 12 Lenina ul., Omsk, 644099, Russian Federation

¹⁵ Regional Clinical Hospital; 1 Lyapidevskogo ul., Barnaul, 656024, Russian Federation

¹⁶ Krasnoyarsky State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky; 1 Partizana Zheleznyaka ul., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

¹⁷ Novosibirsk State Medical University; 52 Krasnyy prospekt, Novosibirsk, 630091, Russian Federation

¹⁸ Stavropol State Medical University; 310 Mira ul., Stavropol, 355017, Russian Federation

¹⁹ Regional Clinical Hospital No. 1 named after S.I. Sergeev; 9 Krasnodarskaya ul., Khabarovsk, 680009, Russian Federation

²⁰ Rostov State Medical University; 29 Nakhichevskiy per., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

²¹ S.M. Kirov Military Medical Academy; 6 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

²² Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2 Salyama Adilya ul., Moscow, 123423, Russian Federation

²³ Research Surgical and Traumatology Center (Irkutsk); 1 Bortsov Revolyutsii ul., Irkutsk, 664003, Russian Federation

²⁴ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

²⁵ Samara Clinic No. 5; 56 Respublikanskaya ul., Samara, 443051, Russian Federation