



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-24-33

Клинико-эпидемиологическая характеристика и исходы воспалительных заболеваний кишечника в когорте больных Северо-Западного региона по данным восьмилетнего наблюдения

Губонина И. В., Гриневич В. Б., Ткаченко Е. И., Волга Н. Б., Шарап О. С., Полуэктов М. В., Жердев А. И., Плискова Н. А., Барнакова В. А., Потапова И. В., Колодин Т. В., Стародубцев Я. В., Арапханова М. М., Губонина Н. С., Кувакин В. И.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Россия

Clinical and epidemiological characteristics and outcomes of inflammatory bowel diseases according to 8-year follow-up in a cohort of patients in the North-West region

I. V. Gubonina, V. B. Grinevich, E. I. Tkachenko, N. B. Volga, O. S. Sharap, M. V. Poluektov, A. I. Zherdev, N. A. Plisikova, V. A. Barnakova, I. V. Potapova, T. V. Kolodin, Ya. V. Starodubcev, M. M. Araphanova, N. S. Gubonina, V. I. Kuvakin

Federal state budgetary military educational institution of high professional education "Military Medical Academy named after S. M. Kirov" of the Ministry of defense of the Russian Federation, 6, Akademika Lebedeva street, Saint-Petersburg, 194044, Russia

Для цитирования: Губонина И. В., Гриневич В. Б., Ткаченко Е. И., Волга Н. Б., Шарап О. С., Полуэктов М. В., Жердев А. И., Плискова Н. А., Барнакова В. А., Потапова И. В., Колодин Т. В., Стародубцев Я. В., Арапханова М. М., Губонина Н. С., Кувакин В. И. Клинико-эпидемиологическая характеристика и исходы воспалительных заболеваний кишечника в когорте больных Северо-Западного региона по данным восьмилетнего наблюдения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;172(12): 24–33. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-24-33

For citation: Gubonina I. V., Grinevich V. B., Tkachenko E. I., Volga N. B., Sharap O. S., Poluektov M. V., Zherdev A. I., Plisikova N. A., Barnakova V. A., Potapova I. V., Kolodin T. V., Starodubcev Ya. V., Araphanova M. M., Gubonina N. S., Kuvakin V. I. Clinical and epidemiological characteristics and outcomes of inflammatory bowel diseases according to 8-year follow-up in a cohort of patients in the North-West region. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;172(12): 24–33. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-24-33

✉ *Corresponding author:*

**Губонина
Ирина Владимировна**
Irina.V.Gubonina
giv70@bk.ru

Губонина Ирина Владимировна, доцент Второй кафедры (терапии усовершенствования врачей), кандидат медицинских наук, доцент

Гриневич Владимир Борисович, заведующий Второй кафедрой (терапии усовершенствования врачей), доктор медицинских наук, профессор

Ткаченко Евгений Иванович, профессор Второй кафедры (терапии усовершенствования врачей), доктор медицинских наук, профессор

Волга Наталья Борисовна, ассистент Второй кафедры (терапии усовершенствования врачей), кандидат медицинских наук

Шарап Оксана Сергеевна, врач-гастроэнтеролог клиники Второй кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Полуэктов Максим Вячеславович, заведующий терапевтическим отделением Второй кафедры (терапии усовершенствования врачей), кандидат медицинских наук

Жердев Анатолий Ильич, заведующий эндоскопическим отделением Второй кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Плискова Нодира Авлакуловна, врач-гастроэнтеролог Второй кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Барнакова Васалина Анатольевна, доцент Второй кафедры (терапии усовершенствования врачей), кандидат медицинских наук, доцент

Потапова Ирина Валентиновна, доцент Второй кафедры (терапии усовершенствования врачей), кандидат медицинских наук, доцент

Колодин Тимур Викторович, врач-терапевт клиники Второй кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Стародубцев Ярослав Владимирович, врач-ординатор Второй кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Арапханова Марина Магомедовна, врач-гастроэнтеролог Второй кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Губонина Надежда Сергеевна, медицинская сестра клиники Второй кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Кувакин Владимир Иванович, доцент кафедры автоматизации управления медицинской службой, доктор медицинских наук, профессор

Irina V. Gubonina, associate professor of 2nd Therapy department of postgraduate education, PhD, associate professor

Vladimir B. Grinevich, Head of 2nd Therapy department of postgraduate education, DSci, professor, *Scopus Author ID: 7005167197, ORCID: 0000-0002-1095-8787*

Evgeniy I. Tkachenko, professor of 2nd Therapy department of postgraduate education, DSci, professor, *Scopus Author ID: 7102256824, ORCID: 0000-0002-8858-5642*

Natalia B. Volga, assistant of 2nd Therapy department of postgraduate education, PhD

Oksana S. Sharap, gastroenterologist of 2nd Therapy department of postgraduate education

Maxim V. Poluektov, therapist of 2nd Therapy department of postgraduate education

Anatoliy I. Zherdev, Head of endoscopy of 2nd Therapy department of postgraduate education

Nodira A. Plisikova, gastroenterologist of 2nd Therapy department of postgraduate education

Vasalina A. Barnakova, associate professor of 2nd Therapy department of postgraduate education, PhD, associate professor

Irina V. Potapova, associate professor of 2nd Therapy department of postgraduate education, PhD, associate professor, *Scopus Author ID: 7006773439, ORCID: 0000-0003-1793-9121*

Timur V. Kolodin, therapist of 2nd Therapy department of postgraduate education

Yaroslav V. Starodubcev, resident-physician of 2nd Therapy department of postgraduate education

Marina M. Araphanova, gastroenterologist of 2nd Therapy department of postgraduate education

Nadezda S. Gubonina, nurse of 2nd Therapy department of postgraduate education

Vladimir I. Kuvakin, associate professor of Automation of medical service management department, DSci, professor, *Scopus Author ID: 6603358674, ORCID: 0000-0001-5410-5631*

Резюме

В статье приведены данные, полученные на базе научно-практического центра воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) ВМедА им. С. М. Кирова, в ходе 8-летнего наблюдения больных язвенным колитом и болезнью Крона в Северо-Западном регионе. Цель исследования. Оценить гендерные, возрастные, клинические характеристики больных с воспалительными заболеваниями кишечника, эпидемиологические особенности: факторы занятости и места проживания, изучить исходы язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК). Охарактеризовать принципы медикаментозного лечения и частоту необходимого оперативного пособия.

Материалы и методы исследования. Ретроспективный анализ историй болезней 485 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (373 пациента с язвенным колитом и 112 пациентов с болезнью Крона) в клинике ТУВ-2 ВМедА им. С. М. Кирова в период с 2010 по 2018 год.

Результаты. ВЗК чаще дебютируют в возрастной группе до 40 лет. Длительность периода до установления диагноза язвенного колита и болезни Крона в среднем составило 2,3 года. Наиболее частыми стали следующие локализации патологического процесса: при ЯК — левосторонняя форма (51%), при БК — терминальный илеит (29%) и илеоколит (27%). При всех ВЗК наиболее часто выявлялись осложнения в виде анемии смешанного генеза, а стриктурирующие и пенетрирующие осложнения были характерны для БК. Большинство пациентов (80,6%) имели рецидивирующий или непрерывный характер течения ВЗК, лишь 19,4% пациентов имели стойкую ремиссию на протяжении всего периода наблюдения. Частота хирургических вмешательств при БК (27,6%) была сопоставима с регистрами европейских групп изучения ВЗК. В противовес, частота колэктомий при ЯК в нашем наблюдении был существенно ниже (0,8%), чем в опубликованных данных европейских стран, что обусловлено преобладанием легких и среднетяжелых форм ЯК в наблюдаемой когорте. В целом смертность при ВЗК была выше, чем в общей популяции населения Санкт-Петербурга. Данное увеличение обусловлено вкладом смертности от осложненных форм ВЗК (15,7%), тогда как структура остальных причин смертности была сопоставима с общепопуляционными.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, эпидемиология, Северо-Западный регион, терапия, хирургия, смертность, исходы

Summary

The 8-year observation data of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease in the North West region are presented in the article. The patients were observed in the scientific and clinical center of Military Medical academy named after S. M. Kirov, specialized in the inflammatory bowel diseases (IBD). The aim of study is to assess the gender, age and clinical characteristics of patients with inflammatory bowel diseases, epidemiological features: factors of employment and place of residence, to study the outcomes of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD).

Materials and methods. Retrospective analysis of 485 patient's medical charts (373 patients with ulcerative colitis and 112 patients with Crohn's disease) in the period from 2010 to 2018 was performed.

Results. The onset of inflammatory bowel diseases is most common in the age group up to 40 years. The duration of the period before the diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease averaged 2.3 years. In UC the most frequent localization of the pathological process was left-side colon (51%), in CD — terminal ileitis (29%) and ileocolitis (27%). The anemia was the most frequent complication in both form of IBD, but structuring and penetrating complications were characteristic of CD. The most of patients (80.6%) had recurrent or continuous course of IBD. Small proportion of patients (19.4%) had sustained remission throughout the follow-up period. The frequency of surgical interventions in CD (27.6%) was comparable with the registers of the European study groups of IBD. In contrast, the frequency of colectomy in UC was significantly lower (0.8%) than in the published data of European countries, due to the predominance of mild and moderate forms of UC in the observed cohort. Mortality of patients with IBD was higher than in the General population of St. Petersburg due to the contribution of mortality from complicated forms of IBD (15.7%), while the structure of other causes of death was comparable to the General population

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, epidemiology, North-West region, therapy, surgery, mortality, outcomes

Актуальность

В настоящее время заболеваемость язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) с каждым годом неуклонно возрастает, причем тяжелые формы заболеваний чаще возникают у молодых, трудоспособных людей, существенно изменяя качество их жизни и приводя к ранней инвалидизации [9]. При анализе литературы обращает на себя внимание очень большой разброс по частоте заболеваемости ВЗК. Так, частота ЯК в разных странах составляет от 21 до 268 случаев, а БК от 9 до 199 случаев на 100 тыс. населения, достигая максимальных показателей в странах Скандинавии, Северной Америке, Канаде, Израиле [1, 4, 5, 8, 12, 13, 14]. Истинная распространенность ВЗК в Российской Федерации остается неизвестной. В от-

дельных эпидемиологических исследованиях проведен анализ распространенности ВЗК в регионах: в Московской области она составляет 58 на 100 тысяч населения, в Республике Татарстан – 40 на 100 тысяч, в Новосибирской области – 49 на 100 тысяч [6, 4, 3, 2].

Учитывая особенность увеличения частоты встречаемости ВЗК в градиентном направлении с востока на запад и с юга на север, Северо-Западный регион России является зоной повышенного риска возникновения ВЗК. Отсюда следует репрезентативность проведенного эпидемиологического анализа в НПЦ ВЗК, где 90% наблюдаемых пациентов проживали в Северо-Западном регионе Российской Федерации.

Материалы и методы исследования

В ретроспективный анализ включены 373 пациента с язвенным колитом (76%), 112 пациентов с болезнью Крона (24%), прошедших стационарное лечение и последующее амбулаторное наблюдение в клинике ТУВ-2 ВМедА в период с 2010 по 2018 год.

Изучены социальные, демографические и клинические, особенности пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Проведен анализ основных терапевтических подходов к ведению пациентов, а также потребность в хирургическом лечении ВЗК. Исходы заболеваний оценивались при не менее, чем 5-летнем наблюдении за течением ВЗК (246 пациентов – 50,7%).

Оценка активности патологического процесса при язвенном колите проводилась согласно индексу Mayo [10] и критериям Truelove & Witts [20], а при Болезни Крона использовался индекс Беста (CDAI) и простая эндоскопическая шкала SES-CD [16].

Все пациенты были распределены на группы в зависимости от локализации патологического

процесса. Так, при язвенном колите пациенты с ограниченным прямой кишкой воспалением включены в группу проктита, распространение воспаления по толстой кишке в оральном направлении до селезеночного угла – группу левостороннего колита, вовлечение более проксимальных отделов толстой кишки – тотального колита. При Болезни Крона учитывалось изолированное поражение терминального отдела подвздошной и толстой кишки, их сочетание между собой, а также воспаление выше терминального отдела подвздошной кишки. Отдельно учитывались пациенты с периаанальными поражениями при БК.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics Base 22.0. Представлены данные в виде средних арифметических значений с учетом стандартной ошибки среднего. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Исследование включало 485 пациентов с ВЗК, из них 373 – пациенты с ЯК, 112 – с БК, соотношение ЯК/БК составило 3,3:1 (таблица 1). Диагноз «недифференцированный колит и/или энтерит» был

установлен в дебюте заболевания у 11 пациентов, а в последующем трансформация диагноза в ЯК произошла в 8 случаях, в БК – в 3 случаях.

В таблице 1 показано, что ВЗК чаще дебютируют в возрастной группе до 40 лет. Длительность периода до установления диагноза язвенного колита и болезни Крона в среднем составило 2,3 года. При БК диагноз устанавливался дольше (3,4 года), чем при ЯК (1,3 года). Укорочение сроков первичной диагностики ВЗК прослеживается во многих специализированных центрах на протяжении последнего десятилетия [2, 18], что связано с широким внедрением современных визуализирующих методов диагностики: видеоэндоскопических (включая энтероскопию) и радиологических (КТ и МРТ-энтерография).

Количество действующих военнослужащих среди больных ВЗК было невелико – 94 пациента, что составило 19,4% в числе общего регистра. Нами не было отмечено значимой разницы в частоте формирования ВЗК в зависимости от рода войск, в котором военнослужащий проходит службу. Лишь 10,6% больных были вынуждены уволиться из вооруженных сил РФ из-за осложненного течения ВЗК, большинство пациентов остались выполнять должностные обязанности, получая современную терапию.

Подавляющее большинство пациентов были городскими жителями – 353 (73%), жители сельской местности составили лишь 27%. Показатель соотношения город/село составил 2,6:1, что совпадает с большинством опубликованных эпидемиологических данных [2, 3, 5, 6].

Превалирующими клиническими симптомами при обострении ВЗК являлись диарея – 90%, ректальное кровотечение – 77%, абдоминальная боль – 85%, лихорадка – 70% и снижение массы тела (70%). Причем частый жидкий стул с примесью крови – 100% доминировал в группе ЯК, а абдоминальная боль – 93% и лихорадка – 73% у пациентов с БК (рисунок 1).

Факт выявления форм болезни Крона без диарейного синдрома указывается многими авторами [5, 7] и опровергает устоявшееся в медицинском обществе мнение «нет диареи – нет ВЗК».

Учет характера течения ВЗК и локализации воспалительного процесса (Таблицы 2, 3) представляются чрезвычайно важными, так как обосновывают выбор тактики терапии.

Показатель	ЯК n=373	БК n=112
Возраст (средний), лет	39	40
Пол		
Мужчины	202 (54%)	51(46%)
Женщины	171(46%)	61(54%)
Возраст на момент постановки диагноза		
Менее 40 лет	227 (60%)	76 (67%)
Более 40 лет	146 (40%)	36 (33%)
Длительность симптомов ВЗК до постановки диагноза	1,3 года	3,4 года
Жители города	261(70%)	92 (82%)
Жители сельской местности	112 (30%)	20 (18%)
Статус курения		
Никогда не курили	302 (81%)	75 (67%)
Курение в прошлом	52 (14%)	22 (20%)
Курящие на момент включения в исследование	19 (5%)	15 (13%)
Контингент пациентов		
Военнослужащие	72 (19,3%)	22 (10,2%)
Пенсионеры МО РФ	44 (11,8%)	10 (4,6%)
Члены семей военнослужащих и пенсионеров	28 (7,5%)	8 (3,4%)
Учащиеся (студенты, курсанты)	18 (4,8%)	8 (3,4%)
Гражданские лица по системе ОМС или ДМС	211 (56,6%)	40 (78,4%)

Таблица 1.
Демографические характеристики пациентов

Примечания:
ОМС – обязательное медицинское страхование, ДМС – добровольное медицинское страхование

Table 1.
Patient demographics

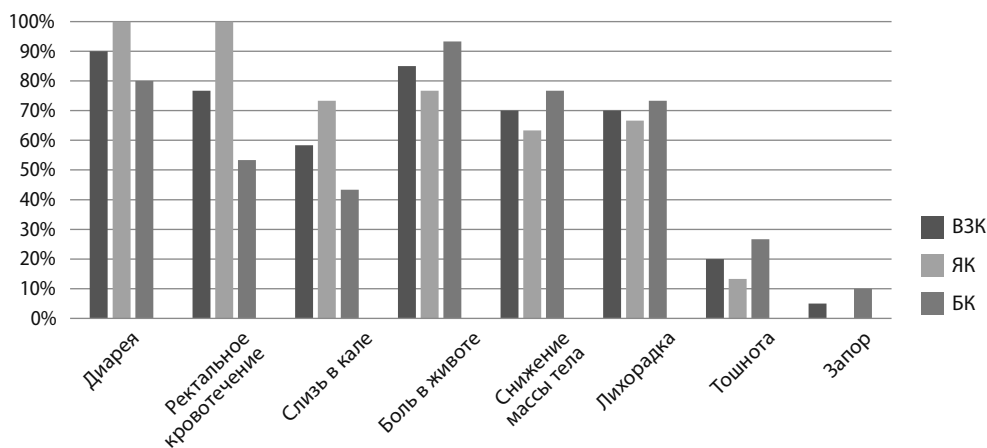


Рисунок 1.
Клинические симптомы при обострении ВЗК

Figure 1.
Clinical symptoms of acute IBD

Таблица 2.
Характеристика патологического процесса при ЯК

Table 2.
Characteristics of the pathological process in UC

Показатель	Количество пациентов n (%)
Локализация	
Дистальный (проктит)	78 (21%)
Левосторонний колит	190 (51%)
Тотальный колит	105 (28%)
Тяжесть течения	
Легкая	164 (44%)
Средняя	156 (42%)
Тяжелая	53 (14%)

Таблица 3.
Характеристика патологического процесса при БК

Table 3.
Characteristics of the pathological process in CD

Показатель	Количество пациентов n (%)
Локализация	
Терминальный илеит	32 (29%)
Колит	22 (20%)
Илеоколит	30 (27%)
Терминальный илеит + верхние отделы ЖКТ	5 (4%)
Илеоколит + верхние отделы ЖКТ	8 (7%)
Илеоколит с перианальными поражениями	5 (4%)
Колит + верхние отделы ЖКТ	6 (5%)
Терминальный илеит с перианальными поражениями	1 (1%)
Колит с перианальными поражениями	2 (2%)
Илеоколит + верхние отделы ЖКТ с перианальными поражениями	1 (1%)
Характер течения	
Воспалительный	67 (60%)
Стриктурирующий	21 (19%)
Пенетрирующий	15 (13%)
С перианальными поражениями	9 (8%)
Тяжесть течения	
Легкая	25(22%)
Средняя	40(35%)
Тяжелая	47(41%)

Наиболее частыми стали следующие локализации патологического процесса: при ЯК – левосторонняя форма – 190 (51%), при БК – терминальный илеит 32 (29%) и илеоколит 30 (27%). Перианальные поражения были обнаружены у 9 (8%) пациентов с БК. Выделение этой группы пациентов представляется важным с точки зрения агрессивности течения БК и частой резистентности к проводимым консервативным методам лечения.

Установлено, что пациенты с хроническим рецидивирующим течением составили большинство как в группе пациентов с ЯК 242 (65%), так и при БК 90 (80%). Лишь у 74 (19,8%) пациентов с ЯК и 20 (17,9%) больных с БК после первой атаки наблюдалась длительная ремиссия заболевания (на протяжении не менее 5 лет наблюдения).

Ведущая роль аутоиммунного механизма в развитии ВЗК определяло наличие внекишечных проявлений и фенотипически связанных сопутствующих аутоиммунных заболеваний у большинства пациентов с ВЗК (Рисунок 2).

Осложненное течение ВЗК являлось как следствием прогрессирующего или изначально агрессивного течения ВЗК (кровотечение, малигнизация,

остеопороз, белково-энергетическая недостаточность), так и побочным действием длительного лечения препаратами, оказывающими гепато-нефротоксичность или влияние на костномозговое кроветворение (Рисунок 3).

При всех ВЗК наиболее часто выявлялись осложнения в виде анемии смешанного генеза (постгеморрагическая и хронического воспаления), а стриктурирующие и пенетрирующие осложнения были характерны для БК. Поражение гепатобилиарной системы встречалось в 13%, чаще отмечались стеатоз печени и нарушения реологии желчи вплоть до формирования ЖКБ, лекарственно-индуцированные гепатиты встречались лишь в 2% случаев.

Особое место занимают инфекционные заболевания на фоне иммуносупрессивной терапии. Туберкулезная инфекция была выявлена у 16 пациентов с ВЗК (3,2%), дважды туберкулез манифестировал на фоне лечения ингибиторами ФНО- α и 1 раз на фоне лечения антиинтегриновыми препаратами, не смотря на проведенный до лечения скрининг латентных и активных форм туберкулеза. У ряда пациентов наблюдалось сочетание нескольких инфекционных осложнений (14%).

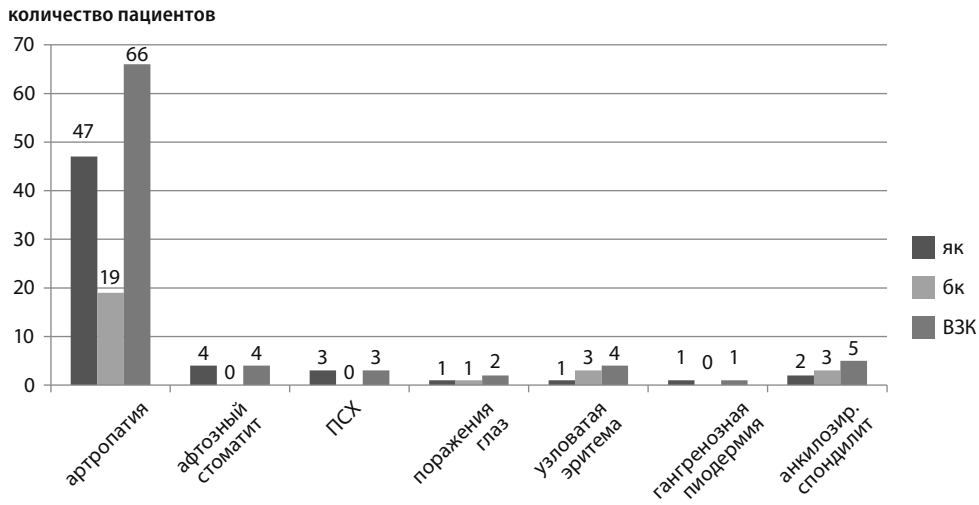


Рисунок 2. Частота внекишечных проявлений при ВЗК

Figure 2. Frequency of extra-intestinal manifestations of IBD

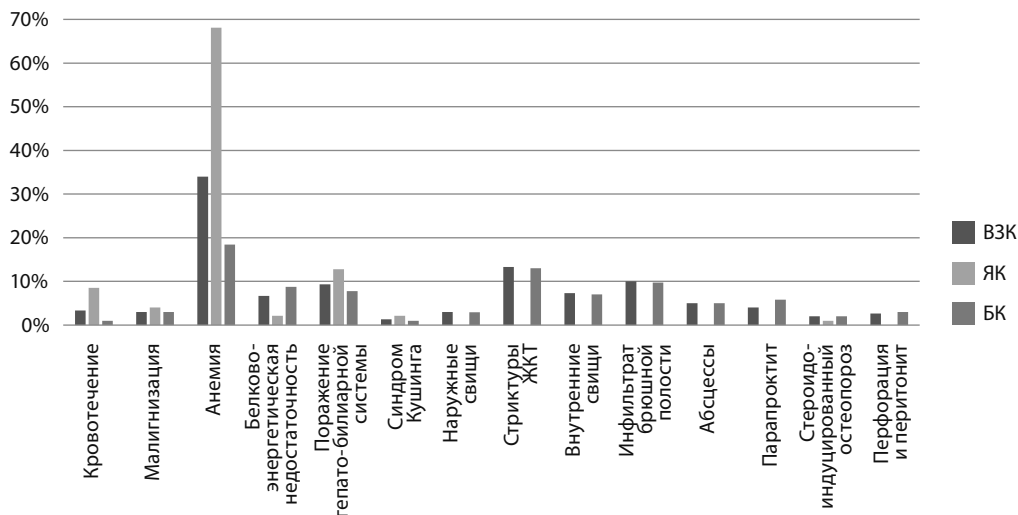


Рисунок 3. Частота осложнений при ВЗК

Figure 3. Frequency of complications in IBD

Медикаментозное лечение

Современный выбор стратегии лечения больных ВЗК зависит от активности и распространенности воспалительного процесса, ставя основной задачей достижение долгосрочной клинической и эндоско-

пической ремиссии заболевания. Наиболее часто используемые группы медикаментозных средств исследуемой когорты пациентов представлены в таблице 4

5АСК (5-аминосалициловая кислота)

Как видно из таблицы 4, в большинстве случаев (100% при ЯК и 83% при БК) при обострении использовались различные формы 5АСК (месалазин,

реже сульфасалазин) как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другим лечением ВЗК (стероиды, цитостатики, биологическая терапия).

Препараты	ЯК N = 373	БК N = 112	ВЗК N = 485
5АСК системно	373 (100%)	93 (83%)	466 (96%)
5АСК топикально (ректально)	336 (90%)	17 (15%)	353 (73%)
Кортикостероиды системно	60 (16%)	71 (63%)	131 (27%)
Кортикостероиды ректально	66 (18%)	0	66 (14%)
Кортикостероиды в дебюте заболевания	75 (20%)	85 (76%)	160 (33%)
Азатиоприн/б-меркаптопурин	56 (15%)	94 (84%)	150 (31%)
Метотрексат	15 (4%)	7 (6%)	22 (4,5%)
Ингибиторы ФНО-α	30 (8%)	18 (16%)	48 (9,8%)
Ингибитор α4β7 интегрина	1 (0,2%)	3 (2,6%)	4 (0,8%)

Таблица 4. Препараты для лечения ВЗК

Table 4. Treatment of IBD

У части пациентов (5%) из-за индивидуальной непереносимости данная группа препаратов не использовалась в качестве длительного лечения. Чаще наблюдались аллергические реакции, реже нефротоксичность или угнетение костномозгового кроветворения. Принцип индивидуального подхода к пациенту позволял правильно применять особенности фармакокинетики и фармакодинамики различных форм препаратов 5АСК. Так при ЯК важной составляющей терапии

оказывается ректальное использование месалазина. А при илеоцекальной локализации БК при легком обострении оправдано было использовать месалазин с оболочкой из этилцеллюлозы. Необходимо отметить, что со временем отмечается уменьшение частоты использования месалазина при БК, что связано с опубликованными данными о его низкой эффективности при этой нозологии и измененными Российскими и европейскими рекомендациями [10].

Стероиды

При БК в первый год дебюта заболевания системные кортикостероиды использованы в 76% случаев, а повторные курсы в течение 5 лет наблюдения потребовались у 63% пациентов. При ЯК необходимость использовать системные глюкокортикостероиды (ГЛК) была существенно ниже (20% в дебюте заболевания и 16% повторные курсы

в течение 5 лет наблюдения). Следует обратить внимание на увеличение частоты использования топикальных форм будесонида в виде ректальной пены при дистальных и левосторонних формах ЯК. В нашей когорте пациенты с ЯК получали лечение топикальным будесонидом даже чуть чаще (18%), чем системные ГЛК (16%).

Иммуносупрессоры

В тиопуринах нуждались 150 наших пациентов с ВЗК: при ЯК 56 (15%), при БК 94(84%), причем, ведущую роль в этой группе препаратов по частоте назначений занимал азатиоприн. Лишь у 4,5% пациентов с ВЗК мы использовали метотрексат, чаще в случае непереносимости тиопуринов.

Необходимо отметить, что иммуносупрессорная терапия из-за длительного периода проявления противовоспалительного эффекта использовалась лишь в качестве поддерживающей терапии, после индукции ремиссии с помощью стероидных или биологических препаратов.

Биологическая терапия (препараты генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ))

Биологическая терапия как в режиме “step up”, так и “top down” использовалась как инструмент преодоления гормональной зависимости и/или резистентности, при неудаче приема тиопуринов в течение трех месяцев. Лечение препаратами ГИБТ осуществлялось 52 (10,7%) пациентам с ВЗК: 31 (8,3%) с ЯК и 21 (18,8%) с БК. Эта частота существенно ниже, чем опубликованные данные европейских регистров, что объясняется доступностью данного дорогостоящего вида лечения.

обострение на фоне поддерживающего лечения отмечались во всех исследуемых группах (таблица 5)

Первичная неэффективность или потеря ответа на лечение препаратами ГИБТ наблюдались в 12 (23%) случаях. Также неэффективность и/или

У 94 пациентов с ВЗК (19,4%) после первой атаки наблюдалась длительная ремиссия заболевания на фоне той или иной поддерживающей терапии (на протяжении не менее 5 лет наблюдения). Однако большинство пациентов (391–80,6%) имели рецидивирующий или непрерывный характер течения ВЗК. Обострение на фоне поддерживающей терапии наблюдалось у 155 (39,6%) пациентов, а у 205 (52,4%) пациентов атака началась в случае прерывания поддерживающего лечения по тем или иным причинам.

Хирургическое лечение

За время наблюдения 31 (27,6%) пациент с БК и 3 (0,8%) пациента с ЯК подверглись тем или иным хирургическим вмешательствам. Наиболее часто при БК выполнялась илеоцекальная резекция или правосторонняя гемиколэктомия (68%), вторыми по частоте были оперативные вмешательства по поводу периаанальной болезни Крона (18%). В нашем центре наблюдалась сравнительно низкая частота проведенных тотальных колпроктэктомий при

ЯК (0,3%). Во многом это связано с тем, что большинство пациентов с ЯК в нашей когорте имели легкое и среднетяжелое течение заболевания, а при тяжелых формах мы имели возможность своевременно использовать высокотехнологичные методы лечения. В целом, при анализе частоты операций при ВЗК до и после использования биологической терапии, четко определяется уменьшение этой частоты (Рисунок 4).

Таблица 5. Получаемая терапия на момент обострения ВЗК

Table 5. Therapy at the time of exacerbation of IBD

	ЯК N = 299	БК N = 92	ВЗК N = 391
5АСК системно	130 (43,5%)	25 (27,2%)	155 (39,6%)
5АСК топикально (ректально)	11 (3,6%)	7 (7,6%)	18 (4,6%)
Азатиоприн/б меркаптопурин	56 (18,7%)	19 (20,6%)	75 (19,2%)
Метотрексат	7 (2,3%)	6 (6,5%)	13 (3,3%)
Ингибиторы ФНО-α	7 (2,3%)	5 (5,4%)	12 (3%)
Ингибитор α4β7 интегрина	1 (0,3%)	1 (0,1%)	2 (0,5%)
Без терапии	169 (56,5%)	36 (39%)	205 (52,4%)

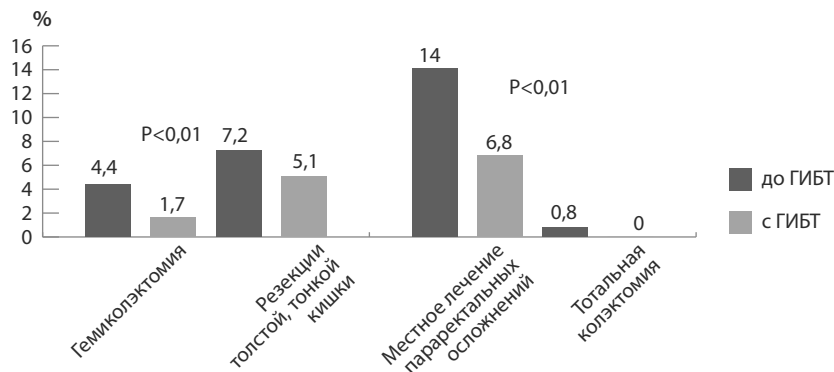


Рисунок 4.
Частота хирургических вмешательств в зависимости от факта использования препаратов биологической терапии

Figure 4.
The frequency of surgical interventions depending on the use of biologic therapy

Малигнизация

За время наблюдения было зарегистрировано 7 (1,4%) случаев канцерогенеза (4 случая при БК и 3 – при ЯК). У двух пациентов развилась аденокарцинома толстой кишки (мужчина 60 лет с длительностью БК 17 лет и женщина 43 лет с длительностью БК 2 года), у одного лимфома тонкой кишки (мужчина с длительностью БК 12 лет), у одного нейроэндокринная карцинома неизвестной первичной

локализации (мужчина 74 лет с длительностью язвенного колита 48 лет), у одного рак простаты (мужчина 68 лет с ЯК более 30 лет), у одного – почечно-клеточный рак (мужчина 54 лет с длительностью БК 20 лет) и рак Клацкина (пациентка 45 лет с ЯК в сочетании с первичным склерозирующим холангитом).

Смертность

Уровень смертности в наблюдаемой популяции за 5-летний период составил 3,9% (19 пациентов): 10 больных БК, 9 – ЯК. У 4-х пациентов смерть ассоциировалась с малигнизацией, у 3-х прослеживалась

связь с осложненным течением ВЗК: 1 пациент с ЯК умер от ДВС-синдрома после тотальной колэктомии, 2-е пациентов от септических осложнений при пенетрирующей БК.

Обсуждение результатов

Анализ базы пациентов в НПЦ ВЗК ВМедА им. С. М. Кирова выявлено, что средний возраст пациентов, также как и дебют заболеваний приходится на сравнительно молодой период (до 40 лет), что может быть обусловлено особенностями наблюдаемого контингента в ВМедА им. В. М. Кирова. Учитывая данный факт, мы столкнулись с более агрессивными формами заболеваний при БК, которые, как известно, отмечаются у больных в молодом возрасте.

В целом, диагноз БК устанавливался дольше, чем ЯК, учитывая период начала первых симптомов заболевания до верификации окончательного диагноза (3,4 года при БК и 1,3 года при ЯК). Необходимо отметить, что указанный период существенно короче, чем опубликованные ранее данные о сроках первичной диагностики при БК до 8 лет и ЯК до 5 лет [6, 15]. Вероятно, данный факт связан с тем, что пациенты с подозрением на ВЗК целенаправленно поступают в научно-практический центр ВМедА, где имеются ресурсы для раннего выявления ЯК и БК.

Соотношение больных, проживающих в городских регионах по сравнению с сельской местностью, составил известную по мировой распространенности пропорцию 2,6:1, что является характерным для ВЗК.

Не было выявлено гендерных различий ни в одной группе наблюдаемых пациентов, что согласуется с опубликованными европейскими и российскими популяционными исследованиями [2, 3, 5, 18, 19].

Основной группой пациентов с ЯК составили легкие и среднетяжелые формы левостороннего колита. Тяжелые случаи течения ЯК встречались лишь в 14% от общего количества. Этим фактом, а также своевременно начатым консервативным лечением объясняется низкий уровень проведенных тотальных колпрокэктомий (0,8% от общего количества пациентов с ЯК и 5,6% при тяжелом течении ЯК).

При БК чаще наблюдались среднетяжелые и тяжелые формы (76% случаев) с типичной локализацией патологического процесса в илеоцекальной области. В наблюдаемой когорте пациентов с БК имелось преобладание воспалительного характера течения заболевания, реже регистрировался стриктурирующий (19%) и пенетрирующий (13%) тип воспаления. Как следствие этого, хирургические вмешательства требовались у 31 пациента (27,6%), а в случае перианальной болезни операции проведены у всех 9 пациентов (100%).

Более, чем в половине случаев ВЗК протекали с внекишечными проявлениями в виде различных артропатий, а анемия была наиболее частым осложнением как для ЯК, так и для БК. Выявленные клинические характеристики больных с ВЗК в нашей когорте принципиально не отличаются от показателей, полученных в других регионах России.

Медикаментозное лечение в нашей когорте больных ВЗК характеризовалось использованием широкой фармакологической линейки препаратов 5АСК как для системного, так и для топикального

применения. В большинстве случаев при легком и среднетяжелом ЯК своевременная терапия месалазином в достаточных терапевтических дозах приводила к длительной ремиссии заболевания. Второй характеристикой терапии в наблюдаемой когорте больных явилось достаточно частое назначение стероидной терапии как в дебюте заболевания (20% при ЯК и 76% при БК), так и в течение 5 лет наблюдения (для 16% пациентов с ЯК и для 63% пациентов с БК). При этом в ряде случаев неизбежно имело место формирование гормонозависимости, что обусловило широкое использование иммуносупрессорной терапии (19% при ЯК и 90% при БК), а так же необходимость назначения препаратов ГИБТ. В большинстве случаев биологическая терапия как при ЯК, так и при БК назначалась в режиме «step-up», когда исчерпывались возможности других методов консервативного лечения.

Частота хирургических вмешательств при БК (27,6%) была сопоставима с регистрами европейских групп изучения ВЗК (IBSEN – 28% операций в течение 5 лет [19]). В противовес, риск колэктомии при ЯК в нашем наблюдении был существенно ниже (0,8%), чем в опубликованных данных (IBSEN – 7,5% [19], Датская когорта – 10,4% колэктомии в течение

5 лет [17]), что обусловлено преобладанием легких и среднетяжелых форм ЯК в наблюдаемой когорте, а при тяжелых формах – своевременностью назначения высокотехнологичного лечения.

В целом смертность при ВЗК была выше, чем в общей популяции населения Санкт-Петербурга (3,9% по сравнению с 1,3% от общей популяции [11]). Данное увеличение обусловлено вкладом смертности от осложненных форм ВЗК (15,7%), тогда как структура остальных причин смертности была сопоставима с общепопуляционными (злокачественные новообразования – 21% в группе ВЗК, в сравнении с 21,6% в общей популяции Санкт-Петербурга, болезни системы кровообращения – 63,3% в группе ВЗК в сравнении с 57,6% общей популяции Санкт-Петербурга).

Данные эпидемиологических исследований региональных и городских центров ВЗК имеют особую актуальность для выявления особенностей и закономерностей течения ВЗК в Российской Федерации. Это послужит основой для объединения ресурсов здравоохранения для своевременной маршрутизации больных и выбора индивидуальной эффективной стратегии лечения для модифицирования течения болезни и улучшения качества жизни пациентов.

Литература | References

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. – М.: GEOTAR-MED., 2001. – 527 с.
Adler D. G. Crohn's disease and ulcerative colitis. Moscow, Publ. group "GEOTAR-Media", 2001. 527 p.
2. Алексеева О.П., Колодей Е.Н., Миронов Н.Н. Динамика клинического течения, диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника в Нижегородской области в 2005–2010 годы – Медицинский альманах – 2013 г. – № 1 (25). – Стр.71–73.
Alexeeva O. P., Kolodej E. N., Mironov N. N. The dynamics of the clinical course, diagnostics and treatment of intestinal inflammatory diseases in Nizhny Novgorod region in 2005–2010. Journal "Medical Almanac". 2013;1(25):71–73. (In Russ.)
3. Белоусова Е. А. Заболеваемость, эпидемиологические тенденции и особенности клинического течения воспалительных заболеваний кишечника в мире и в России. I Евразийская конференция по редким заболеваниям и редким лекарствам 21–23 июня 2012. Москва, Россия. Available from: <http://www.rareconf2012.org>
Belousova E. A. Zabolevayemost, epidemiologicheskiye tendentsii i osobennosti techeniya vospalitelnykh zabolevaniy kishechnika v mire i v Rossii. Eurasian conference on rare diseases and rare medicines. Moscow;2012:21
4. Белоусова Е. А. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника в России. Международный Falk Workshop, М. 2006. С. 11.
Belousova E. A. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Russia. Inflammatory Bowel Disease Diagnostic and Therapeutic Strategies: Falk Symposium. Moscow;2006:31.
5. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона. – Тверь: Триада, 2002. – 128 с.
Belousova E. A. Ulcerative colitis and Crohn's disease. Tver, Triada Publ., 2002. 128 p.
6. Бодрягина Е.С., Абдулганиева Д.И., Щдинцова А.Х. Клинико-эпидемиологические показатели воспалительных заболеваний кишечника по Республике Татарстан // Лечащий врач. – 2013. – № 7
Bodryagina E. S., Abdulganieva D. I., Odintsova A. K. The Clinico-epidemiological indices of intestine inflammatory diseases in the republic of Tatarstan. Lechaschi Vrach. 2013;7(13):21–26. (In Russ.)
7. Валуицких Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Максимов В.Н., Воевода М.И. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника – РЖГГК. – 2008. – Т. 18. – № 6. – С. 68–74.
Valuyskikh E. Y., Svetlova I. O., Kurilovich S. A., Osipenko M. F., Maksimov V. N. Clinico-geneticheskiye aspekty vospalitelnykh zabolevaniy kishechnika. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2008;18(6):68–74 (In Russ.)
8. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. – М.: Миклош, 2008. – 400 с.
Vorobev G. I., Khalif I. L. Nonspecific inflammatory bowel disease. Moscow, Miklosh Publ., 2008. 400 p.
9. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология: национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-медиа, 2008. 704 с. (Серия «Национальные руководства».)
Ivashkin V. T. Gastroenterology: national guidelines. Moscow, Publ. group "GEOTAR-Media", 2008. 704 p.
10. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. 2017.

- Ivashkin V. T., Shelygin Y. A., Khalif I. L. et al.* Clinical guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologia*. 2017;2(60):7–29 (In Russ.)
11. Основные показатели демографических процессов в Санкт-Петербурге в 2016 году. – Статистический сборник. ПетроSTAT. – СПб., 2017. – 88 с.
Osnovnyye pokazateli demograficheskikh protsessov v Sankt-Peterburge v 2016 godu. Saint-Petersburg, Petrostat, 2017. 88 p.
 12. Румянцев В. Г. Язвенный колит: руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 424 с.
Rumyantsev V. G. Ulcerative colitis: guidelines for doctors. Moscow, Meditsinskoye informatsionnoye agenstvo, 2009, 424 p.
 13. Ткачев А. В. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем / А. В. Ткачев, Л. С. Мкртчян, К. Е. Никитина, Е. И. Вольнская // Практическая медицина. – 2012. – № 3. – С. 17–22.
Tkachev A. V., Mkrtychyan L. S., Nikitina K. E., Volynskaya E. I. Inflammatory bowel disease: crossing of the problems. *Journal "Practical medicine"*. 2012;3(12):17–22 (In Russ.)
 14. Халиф И. Л., Лоранская И. Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика, лечение. – М.: Миклош, 2004. – 88 с.
Khalif I. L., Loranskaya I. D. Inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn's disease): symptoms, diagnostics, treatment. Moscow, Miklosh Publ., 2004. 88 p.
 15. Шукина Оксана Борисовна. Дифференциально-диагностические и прогностические критерии клинических форм болезни Крона – диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – СПб., 2018. – 399 стр.
Shchukina O. B. Differentsialno-diagnosticheskiye i prognosticheskiye kriterii klinicheskikh form bolezni Krona. Diss. dokt. med. nauk. Saint-Petersburg, 2018. 399 p.
 16. *Best W.R., Beckett J. M., Singleton J. W., Kern F.* Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439–444. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(76\)80163-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(76)80163-1)
 17. *Vester-Andersen M.K., Prosberg M. V., Jess T., Andersson M., Bengtsson B. G., Blixt T., Munkholm P., Bendtsen F., Vind I.* Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(5):705–714. doi:10.1038/ajg.2014.45
 18. *Molodecky N.A., Soon I. S., Rabi D. M. et al.* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>
 19. *Solberg I.C., Vatn M. H., Hie O. et al.* Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(12):1430–1438.
 20. *Truelove S.C., Witts L. J.* Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *British Medical Journal*. 1955;2(4947):1041–1048.