

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-64-76>

Базисная терапия воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге: результаты многоцентрового исследования

Успенский Ю. П.^{1,2}, Шабров А. В.³, Иванов С. В.², Фоминых Ю. А.^{1,2}, Шотик А. В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, 194100, ул. Литовская, д. 2, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого, 6–8, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, д. 12, Россия

Для цитирования: Успенский Ю. П., Шабров А. В., Иванов С. В., Фоминых Ю. А., Шотик А. В. Базисная терапия воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге: результаты многоцентрового исследования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;198(2): 64–76. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-64-76

✉ Для переписки:

Иванов Сергей Витальевич
ivanov.sv@mail.ru

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана; Профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

Шабров Александр Владимирович, академик РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник

Иванов Сергей Витальевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., доцент; профессор кафедры факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

Шотик Анжелика Витольдовна, ассистент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

Резюме

Актуальность проблемы. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к числу которых относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), находятся в фокусе внимания исследователей и практикующих врачей во всем мире вследствие прогрессирующего течения данной патологии, высокого риска развития инвалидизирующих осложнений и сложностей подбора терапии. В Санкт-Петербурге распространенность БК составляет около 72 случаев на 100 тыс. населения, распространенность ЯК — около 90 случаев на 100 тыс. населения.

Цель исследования: оценка используемых в амбулаторной и стационарной практике схем базисной терапии ВЗК.

Материалы и методы. Проведено одномоментное многоцентровое исследование, в анализ были включены ретроспективные данные 874 пациентов (БК — 43,7%, ЯК — 56,3%) пациентов, находившихся на лечении в 42-х амбулаторно-поликлинических учреждениях Санкт-Петербурга и в 6-ти городских стационарах за период 2018–2020 гг. (в анализ не входили данные городского центра ВЗК). Для оценки степени гетерогенности подходов к назначению иммуносупрессоров и глюкокортикоидов в различных учреждениях был проведен нейросетевой анализ.

Результаты исследования. В результате оценки структуры терапии ВЗК были выделены четыре основные используемые комбинации терапии: терапия только препаратами 5-аминосалициловой кислоты (пероральными и/или ректальными) без использования других препаратов (для БК — 67,5% и 46,3%, для ЯК — 84,2% и 37,5% в амбулаторной и стационарной практике соответственно); терапия глюкокортикоидами в комбинации с любыми препаратами 5-аминосалициловой кислоты или в виде монотерапии (БК — 8,6% и 32,5%, ЯК — 6,9% и 36,8% в амбулаторной и стационарной практике соответственно); терапия иммуносупрессорами в комбинации с любыми другими препаратами, за исключением генно-инженерной биологической терапии, или в виде монотерапии (БК — 12,9% и 11,3%, ЯК — 3,7% и 11,8% в амбулаторной и стационарной практике соответственно); генно-инженерная биологическая терапия в качестве монотерапии или в комбинации с любыми другими препаратами базисной терапии ВЗК (БК — 8,3% и 5,0%, ЯК — 1,1% и 4,2% в амбулаторной и стационарной практике соответственно). На основании нейросетевого анализа применения глюкокортикоидов и/или иммуносупрессоров в терапии ВЗК, была выявлена гетерогенность терапевтических подходов между амбулаторно-поликлиническими учреждениями: принадлежность пациенту к тому или иному лечебному учреждению для пациентов с ЯК имело первостепенное значение по сравнению с тяжестью заболевания, особенностями поражения ЖКТ и другими факторами для принятия решения о назначении глюкокортикоидов и/или иммуносупрессоров, а для пациентов с БК уступало по степени влияния только тяжести течения заболевания.

Заключение. Особенности терапии ВЗК в Санкт-Петербург в рутинной клинической практике характеризуются преобладанием использования различных форм 5-аминосалициловой кислоты в терапии как ЯК, так и БК, относительно редким использованием иммуносупрессивной терапии при амбулаторном ведении пациента, различными подходами амбулаторных лечебных учреждений к назначению глюкокортикоидов и/или иммуносупрессоров. Оптимизация терапии пациентов с ВЗК в рамках рутинной практики возможна путем проведения образовательных мероприятий, направленных на совершенствование практических знаний в области ВЗК гастроэнтерологов, терапевтов и врачей общей практики, а также посредством создания регионального регистра пациентов с ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, лечение, 5-аминосалициловая кислота, глюкокортикоиды, иммуносупрессоры, Санкт-Петербург

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-64-76>



Basic therapy for inflammatory bowel diseases in St. Petersburg, Russia: results of a multicenter study

Yu. P. Uspenskiy^{1,2}, A. V. Shabrov³, S. V. Ivanov², Yu. A. Fominykh^{1,2}, A. V. Shotik²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, 197022, Russia

³ Institute of Experimental Medicine, 12, Academician Pavlova st., Saint Petersburg, 197376, Russia

For citation: Uspenskiy Yu. P., Shabrov A. V., Ivanov S. V., Fominykh Yu. A., Shotik A. V. Basic therapy for inflammatory bowel diseases in St. Petersburg, Russia: results of a multicenter study. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;198(2): 64–76. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-64-76

Yury P. Uspenskiy, Prof, MD, Ph D. Head of Department of faculty therapy named after professor V. A. Valdman; professor of Department of internal diseases of Dentistry faculty; ORCID: 0000–0001–6434–1267

Aleksandr V. Shabrov, Academician of Russian Academy of Science, Prof, MD, Ph D. Leading researcher

Sergei V. Ivanov, PhD, associate professor of Department of internal diseases of Dentistry faculty; ORCID: 0000–0003–0254–3941, Researcher ID: L-9201–2014, Scopus Author ID: 56648937400

Yuliya A. Fominykh, Docent, MD, PhD, professor of Department of faculty therapy named after professor V. A. Valdman; associate professor of Department of internal diseases of Dentistry faculty; ORCID: 0000–0002–2436–3813

Angelika V. Shotik, assistant professor of Department of internal diseases of Dentistry faculty; ORCID: 0000–0002–0335–6825

✉ *Corresponding author:*

Sergei V. Ivanov
ivanov.sv@mail.ru

Summary

Background. Inflammatory bowel disease (IBD), which includes ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), are the focus of attention of researchers and practitioners around the world due to the progressive course, the high risk of developing disabling complications and the difficulties of therapy. In St. Petersburg, the prevalence of CD is about 72 cases per 100 thousand people, the prevalence of UC is about 90 cases per 100 thousand people.

Aim. Evaluation of the basic treatment regimens used in outpatient and inpatient practice of basic therapy of IBD in St. Petersburg, Russia.

Materials and methods. The multicenter cross-sectional study was performed. Data about drug therapy, disease features and demographic from 42 outpatient institutions and from 6 city hospitals for the period 2018–2020 in St. Petersburg was collected. The analysis included retrospective data of 874 patients (CD - 43.7%, UC — 56.3%) and was not included data from the specialized IBD city hospital department. To assess the degree of heterogeneity of approaches to the appointment of immunosuppressants and glucocorticoids in various institutions, a neural network analysis was performed.

Results of the study. As a result of the assessment of the structure of IBD therapy, four main combinations of therapy used were identified: therapy with 5-aminosalicylic acid drugs alone (oral and/or rectal) without other drugs using (CD - 67.5% and 46.3%, UC — 84.2% and 37.5% in outpatient and inpatient practice, respectively); glucocorticoid therapy in combination with any 5-aminosalicylic acid drugs or as monotherapy (CD - 8.6% and 32.5%, UC — 6.9% and 36.8% in outpatient and inpatient

practice, respectively); immunosuppressive therapy in combination with any other drugs, with the exception of biologics, or as monotherapy (CD - 12.9% and 11.3%, UC — 3.7% and 11.8% in outpatient and inpatient practice, respectively); biologics as monotherapy or in combination with any other drugs (CD - 8.3% and 5.0%, UC — 1.1% and 4.2% in outpatient and inpatient practice, respectively). Based on the neural network analysis of the use of glucocorticoids and/or immunosuppressants in the treatment of IBD, the heterogeneity of therapeutic approaches between outpatient and polyclinic institutions was revealed: the patient's belonging to a particular medical institution for patients with UC was of paramount importance compared to the severity of the disease, the characteristics of gastrointestinal lesions and other factors for making a decision on the appointment of glucocorticoids and/or immunosuppressants, and for patients with CD was second in degree of influence only to the severity of the course of the disease.

Conclusion. Features of the treatment of IBD in St. Petersburg, Russia in routine clinical practice are characterized by the predominance of the use of various forms of 5-aminosalicylic acid in the treatment of both UC and CD, the relatively rare use of immunosuppressants in outpatient management, various approaches of outpatient medical institutions to the appointment of glucocorticoids and/or immunosuppressants. Optimization of therapy of patients with IBD within the framework of routine practice is possible through educational activities aimed at improving the practical knowledge in the field of IBD of gastroenterologists, therapists and general practitioners, as well as through the creation of a regional register of IBD patients.

Keywords: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, treatment, 5-aminosalicylic acid, immunosuppressors, corticosteroids, St. Petersburg

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

К воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). ЯК – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки, при этом в патологический процесс обязательно вовлекается прямая кишка. БК, в отличие от ЯК, характеризуется трансмуральным, сегментарным, в ряде случаев гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений, которое охватывать все отделы пищеварительного тракта.

Эпидемиологические данные о распространенности ЯК и БК в Российской Федерации ограничены. Согласно данным отдельных эпидемиологических исследований, распространенность ВЗК в России составляет 19,3–29,8 на 100 тыс. населения для ЯК и 3,0–4,5 на 100 тыс. населения для БК, причем во всем мире в последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости ВЗК [1, 2, 3, 4].

Согласно данным, накопленным СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» за период 2018–2020 гг., в Санкт-Петербурге распространенность БК составляет около 72 случаев на 100 тыс. населения, распространенность ЯК составляет около 90 случаев на 100 тыс. населения, соотношение распространенности ЯК: БК соответствует 1,25: 1. В 2021 году были опубликованы результаты исследования, целью которого в том числе было изучение эпидемиологических и клинических особенностей течения ВЗК среди населения Санкт-Петербурга за период 2018–2020 гг. [5]. В результате исследования было обнаружено, что при БК распространенность илеоколита (36%) была сходной с колитом (35%), а частота терминального илеита была существенно меньше (26%), другие же варианты поражения ЖКТ встречались только в 3% случаев. При ЯК левосторонняя лока-

лизация поражения толстой кишки встречалась наиболее часто (56%) в сравнении с тотальным колитом (23%) и проктитом (21%). При сравнении БК и ЯК было обнаружено, что при БК тяжелое течение заболевания встречается более чем в 3 раза чаще.

Несмотря на сравнительно небольшую распространенность ЯК и БК в популяции в сравнении с другой гастроэнтерологической патологией, по тяжести течения, снижению качества жизни пациентов, частоте осложнений и необходимости в оперативном вмешательстве с последующей инвалидизацией и социальной дезадаптацией ВЗК занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что создает серьезное бремя для системы здравоохранения [6]. В последние десятилетия внимание практикующих врачей и исследователей к ВЗК связано с постоянным ростом заболеваемости БК и ЯК во всех странах, отсутствием четких знаний об этиологии и патогенезе данной патологии, а также с недостаточной эффективностью существующих подходов к лечению и достаточно часто развивающейся утратой эффекта, побочными реакциями на фоне проводимой терапии, в том числе гормональной и иммуносупрессивной [1, 2].

Современные подходы к терапии ВЗК предполагают использование различных групп лекарственных препаратов, выбор которых определяется диагнозом, тяжестью атаки и тяжестью течения заболевания в целом, распространенностью поражения ЖКТ, внекишечными проявлениями, а также эффективностью проводимой ранее терапии.

Лекарственные препараты, используемые в базисной терапии ВЗК, отличаются особенностями применения, ключевыми из которых являются следующие [1, 2, 7, 8]:

1. Препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) используются в терапии ЯК как для индукции, так и для поддержания ремиссии, применяются для системной терапии (пероральный прием) и для местной терапии (ректальные формы). При БК эффективность данной группы препаратов в настоящее время не имеет достаточной доказательной базы.
2. Глюкокортикоиды при ВЗК назначаются только для индукции ремиссии на срок не более 3-х месяцев: используются системные и топические глюкокортикоиды, при этом системные препараты, как правило, назначаются внутривенно с переходом на пероральный прием. Основными отличиями топических глюкокортикоидов (будесонид) от системных (преднизолон, метилпреднизолон) является меньшая частота развития побочных эффектов и, как демонстрирует клиническая практика, меньшая ожидаемая эффективность.
3. Иммуносупрессоры используются только для поддержания ремиссии при ВЗК. При назначении данной группы препаратов (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат) их действие, обусловленное терапевтической концентрацией препарата в организме, развивается, в среднем, в течение трех месяцев для тиопуринов и одного месяца для метотрексата. По причине отсроченного развития эффекта, иммуносупрессоры назначаются на фоне терапии глюкокортикоидами с последующим продолжением лечения данной категорией препаратов после завершения курса гормональной терапии. Основной проблемой использования данной группы препаратов является достаточно высокая частота развития побочных эффектов, которые могут манифестировать в любое время от момента начала иммуносупрессивной терапии.
4. Препараты генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) используются для индукции и поддержания ремиссии. ГИБТ является дорогостоящим лечением, как правило, пациенты получают данную терапию в рамках регионального льготного обеспечения или в рамках получения высокотехнологичных видов медицинской помощи, что определяет необходимость тщательного отбора пациентов для получения данного вида терапии на основании всей совокупности клинических данных.

Появление препаратов ГИБТ фактически произвело революцию в подходах к ведению пациентов с ВЗК, что закономерно привело к развитию концепции «контроля заболевания» выходящей за рамки существовавшего традиционного подхода, направленного на купирование развивающихся с течением времени обострений ВЗК и попытку максимального продления безрецидивного периода с помощью препаратов базисной терапии. Современная же концепция «Лечение до достижения цели» (“Treat to Target”) предполагает четкую формулировку целей, своевременную оценку результатов и коррекцию терапии в зависимости от достижения поставленных целей, которыми при ВЗК являются [9]:

- стойкая ремиссия;
- предупреждение необратимых повреждений структур стенки кишки на ранних стадиях заболевания или их прогрессирования на поздних;
- повышение продолжительности и качества жизни пациентов.

В настоящее время выделяют два подхода к ведению пациентов с ВЗК [9]:

1. Подход “Step-up”, при котором последовательно в первую очередь используются препараты группы 5-АСК, при их неэффективности назначаются глюкокортикоиды, иммуносупрессоры, и при истощении всех возможностей предыдущих линий терапии принимается решение о назначении ГИБТ. Общие принципы использования подхода “Step-up” представлены в таблице 1.
2. Подход “Top-down”, при котором ГИБТ назначаются сразу, без предшествующей базисной терапии или после минимального ее использования. Разновидностью данного подхода можно считать и раннее назначение ГИБТ после первой же неуспешной попытки использования базисной терапии.

В существующей в Санкт-Петербурге и в России в целом клинической практике препараты ГИБТ используются как средство терапии последней линии, и, как правило, применяются после того, как возможности базисной терапии будут исчерпаны, т.е. в случаях, когда использование базисной терапии окажется невозможным вследствие исходной неэффективности, потери ответа на терапию или непереносимости используемых препаратов.

Преобладание подхода “Step-up” в полной мере отражено в опубликованных в 2021 г. [5] результатах исследования в отношении структуры терапии ВЗК в Санкт-Петербурге за период 2018–2020 гг.: подавляющее большинство пациентов с ВЗК (более 80%) получали терапию пероральными препаратами 5-АСК, ректальные формы 5-АСК при ЯК назначались приблизительно в 50% случаев и значительно реже использовались при БК. Глюкокортикоиды применялись в лечении 24% пациентов с БК и 17% пациентов с ЯК, причем, что закономерно, при обоих заболеваниях в условиях стационарного лечения данная группа препаратов использовалась в несколько раз чаще, чем при амбулаторном ведении пациента. Иммуносупрессоры получали 7% пациентов с ЯК и 17% пациентов с БК.

Рассматривая проблематику терапии ВЗК, следует отметить, что основное значение имеет не столько структура терапии БК и ЯК в отношении тех или иных групп препаратов базисной терапии, но и структура их комбинированного использования. Выбор комбинации препаратов регламентирован актуальными клиническими рекомендациями [1, 2, 7, 8] и зависит от локализации поражения кишечника, тяжести атаки заболевания, наличием внекишечных проявлений, необходимости применения глюкокортикоидов, эффектом ранее проводимой терапии в анамнезе, приверженностью пациента к проводимой терапии, а также другими клиническими факторами.

Таблица 1

Общие подходы к использованию различных групп препаратов в лечении пациентов с БК и ЯК [1, 2, 7, 8]

Table 1.

General approaches to the use of different groups of drugs in the treatment of patients with Crohn's disease and Ulcerative colitis [1, 2, 7, 8]

Нозология	Локализация поражения	Тяжесть атаки	Первая линия терапии	Усиление/изменение терапии
БК	Илеоцекальная локализация	Легкая атака	Топические глюкокортикоиды + пероральные формы 5-АСК (пентаса)	Системные глюкокортикоиды + иммуносупрессоры
		Среднетяжелая атака	Системные или топические глюкокортикоиды + иммуносупрессоры	ГИБТ
		Тяжелая атака	Системные глюкокортикоиды + иммуносупрессоры	
	Толстая кишка	Легкая атака	Пероральные 5-АСК	Системные и топические глюкокортикоиды + иммуносупрессоры
		Среднетяжелая и тяжелая атака	Системные глюкокортикоиды + иммуносупрессоры	ГИБТ
	Тонкая кишка (кроме терминального илеита)	Легкая атака	Пероральные формы 5-АСК (пентаса)	Системные глюкокортикоиды + иммуносупрессоры
		Среднетяжелая и тяжелая атака	Системные глюкокортикоиды + иммуносупрессоры	ГИБТ
	Проктит	Легкая и среднетяжелая атака	Ректальные формы 5-АСК	Ректальные глюкокортикоиды, пероральные формы 5-АСК, системные глюкокортикоиды, иммуносупрессоры
		Тяжелая атака	Системные глюкокортикоиды + ректальные формы 5-АСК или ректальные формы глюкокортикоидов	Иммуносупрессоры
ЯК	Левостороннее и тотальное поражение	Легкая и среднетяжелая атака	Пероральные формы 5-АСК + ректальные формы 5-АСК	Ректальные, системные, топические глюкокортикоиды, иммуносупрессоры, ГИБТ
		Тяжелая атака	Системные глюкокортикоиды + пероральные формы 5-АСК + ректальные формы 5-АСК	Иммуносупрессоры, ГИБТ

Актуальность данного вопроса обусловлена также тем, что в существующей амбулаторной и стационарной практике достаточно часто встречаются клинические ситуации, не укладывающиеся в стандартные рекомендуемые схемы терапии и требующие персонализированного

подхода к ведению пациента с использованием различных комбинаций препаратов базисной терапии ВЗК.

Целью данного исследования была оценка используемых в амбулаторной и стационарной практике схем базисной терапии ВЗК.

Материалы и методы

Данное исследование является продолжением анализа результатов многоцентрового эпидемиологического исследования, результаты которого были опубликованы в 2021 году [5]: ретроспективные данные эпидемиологического исследования были собраны за период 2018–2020 гг. в рамках выездного мониторинга организации оказания специализированной медицинской помощи по профилю «гастроэнтерология», проведенного главным внештатным специалистом гастроэнтерологом по распоряжению Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга. Сбор данных был проведен в 48-ми центрах, в том числе в 42-х амбулаторно-поликлинических учреждениях Санкт-Петербурга и в 6-ти городских стационарах. В указанный перечень центров не входил специализированный Городской центр ВЗК, функционирующий на базе СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31».

В рамках анализа данных была проведена оценка структуры использования определенных препаратов базисной терапии и их комбинаций в разрезе варианта ВЗК и типа лечебного учреждения.

Для оценки степени гетерогенности подходов в различных учреждениях к назначению иммуносупрессоров и глюкокортикоидов был проведен нейросетевой анализ [10], задачей которого в контексте данного исследования являлась классификация данных. В рамках проведенного нейросетевого анализа использовалась полносвязная многослойная искусственная нейронная сеть прямого распространения, принципиальная схема которой представлена на рисунке 1.

При построении нейронной сети на входной слой нейронов подавались качественные данные, кодирующие изучаемые факторы (центр сбора данных, тяжесть течения, протяженность поражения ЖКТ, наличие оперативных вмешательств по поводу ВЗК в анамнезе) и нормализованные количественные данные (возраст пациента).

Количество нейронов в выходном слое соответствовало двум категориям: вторая категория соответствовала использованию в терапии только препаратов 5-АСК (в качестве монотерапии и в комбинациях), в то время как основная кате-

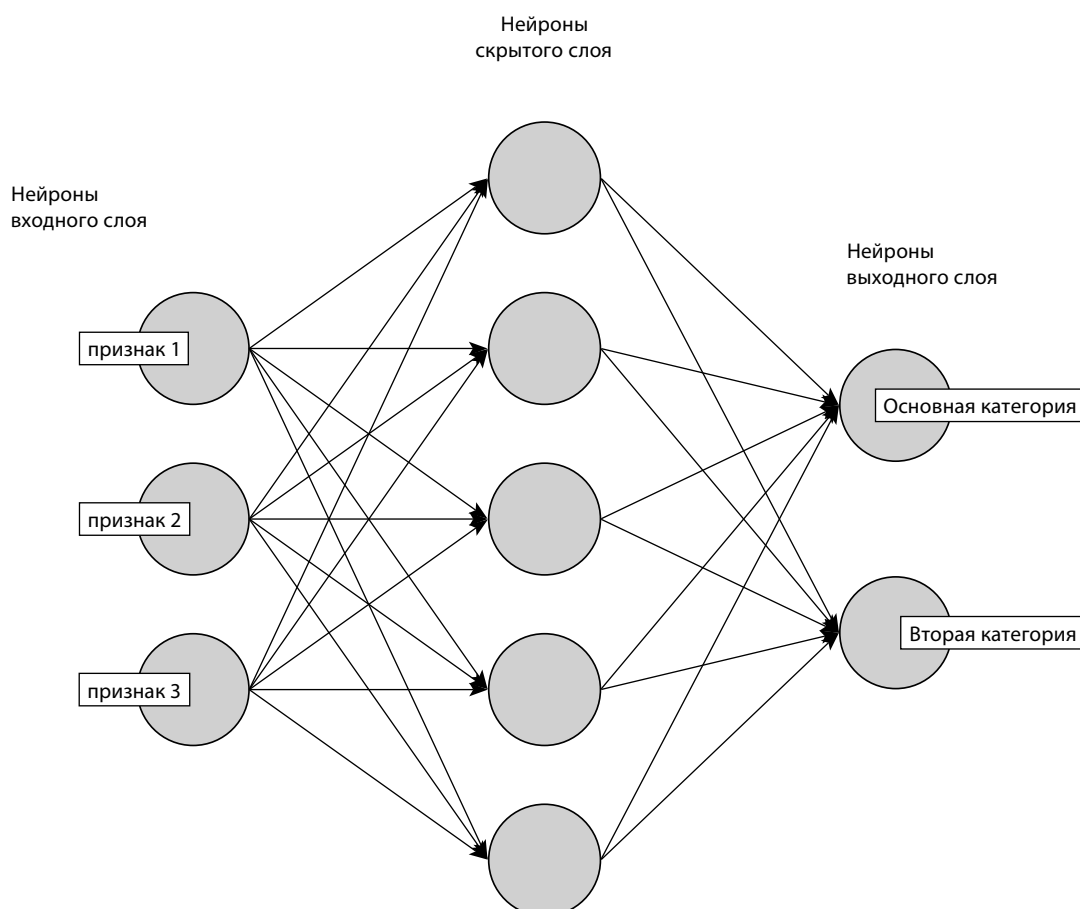


Рисунок 1.
Принципиальная структура
нейронной сети.

Figure 2.
The fundamental structure
of the neural network.

гория соответствовала использованию в терапии глюкокортикоидов и/или иммуносупрессоров (в качестве монотерапии и в комбинациях, в т.ч. с препаратами 5-АСК). Таким образом, данное разделение на уровне выходного слоя нейронов отражало решение врачей лечебного учреждения усилить терапию ВЗК путем использования глюкокортикоидов и/или иммуносупрессоров с учетом ряда клинических факторов.

В результате анализа были построены 4 нейронные сети – отдельно для БК и ЯК и в разрезе типа лечебного учреждения (амбулаторное учреждение и стационар).

Выбор именно нейросетевого анализа для оценки гетерогенности подходов к базисной терапии ВЗК был обусловлен возможностью ранжирования изучаемых факторов по степени их влияния на принадлежность к одному из двух классов, соответствующих нейронам выходного слоя. В данном случае были ранжированы факторы, влияющие на выбор терапии ВЗК в том или ином лечебном учреждении. С другой стороны, выбор данного варианта анализа был связан с не-

возможностью использования в данном случае метода χ^2 Пирсона и его модификаций для многопольных таблиц вследствие малого числа ожидаемых и фактических наблюдений из-за избыточно большого количества ячеек многопольной таблицы после разделения выборки на страты, соответствующие изучаемым параметрам. Также невозможно было использовать логистическую регрессию по причине большого количества подкатегорий основного изучаемого фактора (равного количеству включенных в анализ центров) и невозможности обоснованного выбора опорной категории среди них.

В нейросетевой анализ были включены только те центры, в которых за отчетный период наблюдались 20 и более пациентов с ВЗК, в анализ не включались пациенты, получавшие ГИБТ.

Для расчета 95% доверительных интервалов (ДИ) при необходимости сравнении частот признаков использовался метод Уилсона [11].

Построение нейронных сетей было выполнено с использованием статистического пакета программ SPSS, версия 17.0 (SPSS Inc., USA).

Результаты исследования

В анализ были включены данные 874 пациентов (БК – 43,7%, ЯК – 56,3%), среди пациентов незначительно преобладали женщины (53,1% при БК и 54,3% при ЯК). Медиана возраста пациентов с БК составила 38 лет, пациентов с ЯК – 44 года.

Клиническая характеристика пациентов с БК и ЯК в разрезе типа лечебного учреждения представлена в таблице 2.

Как видно из представленных данных, в стационарах по сравнению с амбулаторно-поли-

Таблица 2
Клиническая характеристика пациентов и терапия БК и ЯК в разрезе типа лечебного учреждения

Table 2.
Clinical characteristics of patients and therapy of Crohn's disease and Ulcerative colitis in the context of the type of medical institution

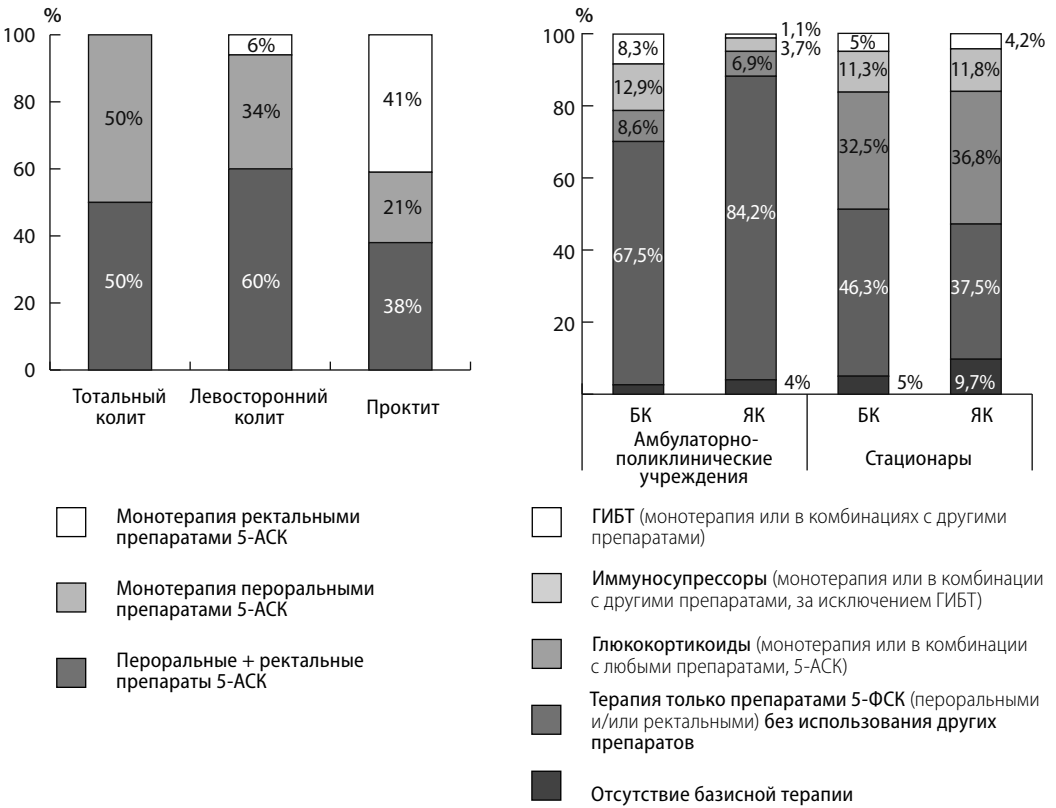
Характеристика	Амбулаторно-поликлинические учреждения		Стационары	
	БК, n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)	ЯК, n (%)
Количество пациентов, N (%)	302 (100,0)	348 (100,0)	80 (100,0)	144 (100,0)
Тяжесть течения заболевания				
легкое течение	113 (38,2)	158 (45,9)	21 (29,6)	18 (14,9)
среднетяжелое течение	137 (46,3)	175 (50,9)	40 (56,3)	92 (76,0)
тяжелое течение	46 (15,5)	11 (3,2)	10 (14,1)	11 (9,1)
Поражение ЖКТ				
терминальный илеит	71 (24,1)	–	26 (32,9)	–
колит	110 (37,2)	–	20 (25,3)	–
илеоколит	104 (35,3)	–	30 (38,0)	–
другие варианты поражения ЖКТ	10 (3,4)	–	3 (3,8)	–
проктит	–	62 (21,8)	–	17 (14,9)
левосторонний колит	–	159 (55,7)	–	66 (57,9)
тотальный колит	–	64 (22,5)	–	31 (27,2)
Проведение оперативного вмешательства на органах ЖКТ в анамнезе				
проводилось	47 (15,7)	7 (2,0)	8 (10,0)	4 (2,8)
не проводилось	252 (84,3)	336 (98,0)	72 (90,0)	140 (97,2)
Пероральные препараты 5-АСК				
назначались	263 (88,3)	301 (86,5)	74 (92,5)	117 (81,3)
не назначались	35 (11,7)	47 (13,5)	6 (7,5)	27 (18,8)
Ректальные препараты 5-АСК				
назначались	95 (31,8)	211 (60,6)	7 (8,8)	61 (42,4)
не назначались	204 (68,2)	137 (39,4)	73 (91,3)	83 (57,6)
Пероральные глюкокортикоиды (системные и топические)				
назначались	44 (14,7)	32 (9,2)	31 (38,8)	72 (49,7)
не назначались	255 (85,3)	315 (90,8)	49 (61,3)	72 (50,3)
Иммуносупрессоры				
назначались	52 (17,3)	16 (4,6)	12 (15,0)	20 (13,9)
не назначались	248 (82,7)	331 (95,4)	68 (85,0)	124 (86,1)
Препараты ГИБТ				
назначались	25 (8,3)	4 (1,1)	4 (5,0)	6 (4,2)
не назначались	277 (91,7)	344 (98,9)	76 (95,0)	138 (95,8)

Рисунок 2.
Структура терапии ЯК препаратами 5-АСК в зависимости от протяженности поражения толстой кишки.

Figure 2.
The structure of Ulcerative colitis therapy with 5-ASA medications depending on the extent of colon lesions.

Рисунок 3.
Структура терапии БК и ЯК в разрезе типа лечебного учреждения.

Figure 3.
The structure of therapy of Crohn's disease and Ulcerative colitis in the context of the type of medical institution.



клиническими учреждениями закономерно чаще наблюдались пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, при этом структура поражения ЖКТ как при БК, так и при ЯК в разрезе типа лечебного учреждения существенно не различалась. Оперативные вмешательства у пациентов в анамнезе закономерно встречались чаще при БК в сравнении с ЯК.

Независимо от типа лечебного учреждения, в структуре базисной терапии ВЗК в подавляющем большинстве случаев назначались пероральные препараты 5-АСК. Ректальные формы 5-АСК использовались при ЯК приблизительно в половине случаев, но при БК частота назначения данных препаратов 5-АСК в амбулаторной практике была в 3,5 раза выше, чем в стационарах.

Оценка структуры пероральной терапии препаратами 5-АСК показала, что пероральные препараты месалазина при амбулаторном ведении пациентов применялись в 3,6 раза чаще, чем сульфасалазин, в то время как при стационарном лечении данное соотношение составило 1,4 раза.

Поскольку препараты 5-АСК являются основным средством базисной терапии ЯК и использование пероральных и ректальных форм 5-АСК определяется протяженности поражения толстой кишки, проведена оценка структуры применения различных форм 5-АСК в зависимости от протяженности поражения кишечника при ЯК (рисунок 2).

Как видно из представленных данных, при проктите монотерапия ректальными препаратами 5-АСК использовалась только в 41% случаев, в то время как комбинация пероральных и ректальных форм применялась практически с такой же частотой (38% случаев), и у 21% пациентов использовались только пероральные формы. При левостороннем колите комбинация пероральных и ректальных форм применялась только в 60% случаев, в 34% случаев терапия была ограничена только пероральными препаратами, а в 6% случаев использовалась монотерапия ректальными формами. При тотальном же колите в равном числе случаев применялась монотерапия пероральными препаратами и комбинация пероральных и ректальных форм 5-АСК.

Частота назначения глюкокортикоидов при стационарном лечении (38,8% для БК и 49,7% для ЯК) была закономерно выше, чем при амбулаторном ведении пациентов (14,7% и 9,2% соответственно). Частота назначения иммуносупрессоров при БК была сходной в амбулаторной и стационарной клинической практике (17,3% и 15,0% соответственно), в то время как при ЯК в амбулаторных условиях иммуносупрессоры назначались в 3 раза реже по сравнению со стационарами (4,6% и 13,9% соответственно).

При оценке структуры применяемых пероральных глюкокортикоидов было отмечено преобладание использования системных препаратов: в амбулаторной практике системные глюкокортикоиды использовались в 3,1 раза чаще, а в стационарной практике – в 7,6 раз чаще по сравнению с топическими.

Частота назначения препаратов ГИБТ не превышала 10%, так как в анализ не включались данные пациентов городского центра ВЗК, в рамках которого проводится назначение препаратов ГИБТ большинству пациентов с ВЗК.

Используемые схемы терапии ВЗК (комбинации препаратов) в разрезе заболевания и типа лечебного учреждения представлены в *таблице 3* и на *рисунке 3*.

На основании полученных данных можно условно разделить все используемые комбинации терапии на четыре группы (*рис. 3*):

1. Терапия только препаратами 5-АСК (пероральными и/или ректальными) без использования других препаратов.
2. Терапия глюкокортикоидами в комбинации с любыми препаратами 5-АСК или в виде монотерапии.
3. Терапия иммуносупрессорами в комбинации с любыми другими препаратами, за исключением ГИБТ, или в виде монотерапии.
4. ГИБТ в качестве монотерапии или в комбинации с любыми другими препаратами базисной терапии ВЗК.

С клинических позиций данное распределение во многом отражает подход “Step-up”, при котором происходит последовательное усиление терапии глюкокортикоидами и иммуносупрессорами с последующим переходом к ГИБТ при неэффективности или непереносимости последних.

На основании изучения комбинаций препаратов базисной терапии ВЗК были выявлены следующие основные тенденции:

1. В амбулаторной практике превалирует терапия пероральными и/или ректальными препаратами группы 5-АСК, как при ЯК (84,2% пациентов), так и при БК (67,5% пациентов). В стационарной же практике при ЯК и БК монотерапия данной категорией препаратов используется существенно реже (37,5% и 46,3% пациентов соответственно).
2. В отношении терапии глюкокортикоидами в комбинации с 5-АСК было закономерным образом отмечено, что при БК в стационарной практике они использовались в 3,8 раз чаще по сравнению с амбулаторным ведением пациента (32,5% и 8,6% случаев соответственно), а при ЯК – в 5,3 раза чаще (36,5% и 6,9% соответственно).
3. Иммуносупрессоры в комбинации с другими препаратами (за исключением препаратов ГИБТ) или в виде монотерапии чаще назначались в стационарной практике по сравнению с амбулаторным наблюдением. Тем не менее, расчет 95% ДИ для данных частот продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий в распространенности использования иммуносупрессоров в стационарах и в амбулаторной практике вследствие перекрытия 95% ДИ для сравниваемых категорий: 11,3% (95% ДИ: 6,0–20,0) пациентов с БК в стационарах и 8,6% (5,9–12,3) пациентов с БК в амбулаторной практике; 11,8% (95% ДИ 7,5–18,1) пациентов с ЯК в стационарах и 6,9% (4,7–10,6) пациентов с ЯК в амбулаторной практике.

Таблица 3
Схемы терапии ВЗК, используемые в амбулаторно-поликлинических и стационарных лечебных учреждениях Санкт-Петербурга

Table 3.
IBD treatment regimens used in outpatient and inpatient medical institutions of St. Petersburg

Категория терапии		Амбулаторно-поликлинические учреждения		Стационары	
		БК, n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)	ЯК, n (%)
Количество пациентов, N (%)		302 (100,0)	348 (100,0)	80 (100,0)	144 (100,0)
Отсутствие базисной терапии		8 (2,6)	14 (4,0)	4 (5,0)	14 (9,7)
Терапия только препаратами 5-АСК (пероральными и/или ректальными) без использования других препаратов	Монотерапия пероральными препаратами 5-АСК	138 (45,7)	111 (31,9)	36 (45,0)	19 (13,2)
	Монотерапия ректальными препаратами 5-АСК	9 (3,0)	32 (9,2)	0 (0,0)	11 (7,6)
	Пероральные + ректальные препараты 5-АСК	57 (18,9)	150 (43,0)	1 (1,3)	24 (16,7)
Глюкокортикоиды (монотерапия или в комбинации с любыми препаратами 5-АСК)	Системные/топические пероральные глюкокортикоиды + различные препараты 5-АСК	25 (8,3)	24 (6,9)	26 (32,4)	53 (36,8)
	Монотерапия системными/топическими пероральными глюкокортикоидами	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Иммуносупрессоры (монотерапия или в комбинации с другими препаратами, за исключением ГИБТ)	Системные/топические пероральные глюкокортикоиды + иммуносупрессоры + различные препараты 5-АСК	11 (3,6)	7 (2,0)	3 (3,7)	15 (10,4)
	Иммуносупрессоры + различные препараты 5-АСК	22 (7,3)	6 (1,7)	5 (6,3)	1 (0,7)
	Системные/топические пероральные глюкокортикоиды + иммуносупрессоры	2 (0,7)	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,7)
	Монотерапия иммуносупрессорами	4 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ГИБТ (монотерапия или в сочетании с любыми другими препаратами базисной терапии)		25 (8,3)	4 (1,3)	4 (5,0)	6 (4,2)

Таблица 4
Характеристики нейронных сетей

Table 4.
Characteristics of neural networks

Параметр нейронной сети	Амбулаторные лечебно-профилактические учреждения		Стационары	
	БК	ЯК	БК	ЯК
Кол-во центров сбора данных	12	12	3	3
Количество наблюдений, n	158	141	62	142
Обучающая выборка, n (%)	108 (69,2)	95 (67,4)	46 (74,2)	65 (74,7)
Тестовая выборка, n (%)	48 (30,8)	46 (32,6)	16 (25,8)	22 (25,3%)
Количество слоев нейронной сети	3	3	3	3
Количество нейронов входного слоя	22	19	13	10
Количество нейронов скрытого слоя	3	3	2	4
Количество нейронов выходного слоя	2	2	2	2
Доля верно классифицированных категорий в обучающей выборке, %	87,0	92,6	71,7	78,5
Доля верно классифицированных категорий в тестовой выборке, %	83,3	93,5	75,0	59,1
Площадь под ROC-кривой	0,832	0,907	0,794	0,868

Вторым разделом проводимого анализа данных была оценка связи между принадлежностью пациента с ВЗК к определенному центру сбора данных и назначением данному пациенту терапии глюкокортикоидами и/или иммуносупрессорами. С клинической точки зрения данный раздел обработки данных в определенной мере отражает степень гетерогенности подходов к усилению терапии в рамках стратегии «Step-up», практикуемых как в амбулаторных, так и в стационарных лечебных учреждениях. Таким образом, в результате построения нейронных сетей было проведено ранжирование фак-

торов, потенциально влияющих на назначение пациентам с ВЗК глюкокортикоидов и/или иммуносупрессоров. В нейросетевой анализ были включены следующие переменные-факторы: центр сбора данных, тяжесть течения, протяженность поражения ЖКТ, наличие оперативных вмешательств по поводу ВЗК в анамнезе (для пациентов с БК). Нейронные сети классифицировали выходную переменную на две категории – наличие или отсутствие назначения глюкокортикоидов и/или иммуносупрессоров, а также ранжировали включенные переменные-

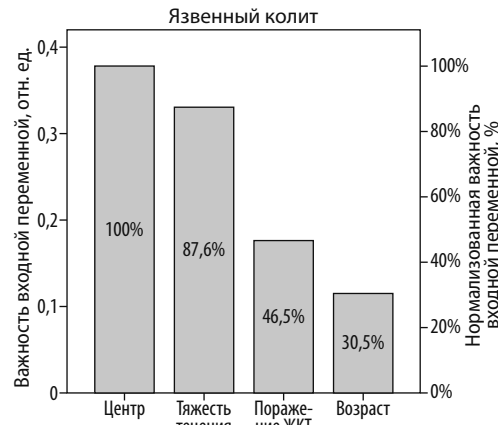


Рисунок 4. Результаты ранжирования по степени влияния факторов, определяющих применение терапии глюкокортикоидами и/или иммуносупрессорами в амбулаторно-поликлинических лечебных учреждениях.

Figure 4. Results of ranking according to the degree of influence of factors determining the use of glucocorticoids and / or immunosuppressants in outpatient medical institutions



Рисунок 5. Результаты ранжирования по степени влияния факторов, определяющих применение терапии глюкокортикоидами и/или иммуносупрессорами в стационарах.

Figure 5. Results of ranking according to the degree of influence of factors determining the use of glucocorticoids and / or immunosuppressants in hospitals

факторы в зависимости от степени влияния на данную категоризацию (на основании расчета нормализованной важности переменной – «normalized importance»).

Основные характеристики построенных нейронных сетей представлены в таблице 4.

Основным результатом построения данных четырех нейронных сетей являются представленные на рисунках 4 и 5 диаграммы важности независимых переменных – упорядоченный по снижению степени влияния список входных признаков, среди которых в фокусе внимания находится переменная, кодирующая центр сбора данных.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что в стационарах применяется унифицированный подход к усилению терапии ВЗК, что является закономерным вследствие общности подходов к индукционной

терапии при обострении заболевания, которая в большинстве случаев является основной в рамках стационарного лечения пациентов: тяжесть течения и особенности поражения ЖКТ играли основную роль в принятии решения о назначении глюкокортикоидов и/или иммуносупрессоров как при БК, так и при ЯК.

Иная ситуация была выявлена при изучении данных пациентов амбулаторных центров: принадлежность пациенту к тому или иному центру для пациентов с ЯК имело первостепенное значение для принятия решения о назначении глюкокортикоидов и/или иммуносупрессоров, а для пациентов с БК уступало по степени влияния только тяжести течения заболевания.

Таким образом, по результатам анализа данных выявлена существенная гетерогенность в подходах к ведению пациентов с ВЗК в амбулаторном звене здравоохранения города.

Обсуждение

В рамках многоцентрового исследования впервые была проведена оценка особенностей комбинированной базисной терапии ВЗК в амбулаторной и стационарной клинической практике в Санкт-Петербурге.

При оценке результатов исследования в первую очередь обратило на себя внимание преобладание использования монотерапии препаратами группы 5-АСК как первой линии терапии ВЗК, причем данная особенность отмечалась как при ЯК, так и при

БК, и касалась в первую очередь амбулаторного ведения пациентов.

Также выявлена тенденция широкого использования в стационарном лечении системных глюкокортикоидов в сочетании с монотерапией препаратами группы 5-АСК. Следует отметить, что в стационары поступают пациенты преимущественно с обострением заболевания, что предполагает в большинстве случаев индукцию ремиссии, которая в свою очередь проводится

с использованием глюкокортикоидов с одновременным назначением иммуносупрессоров. В существующей клинической практике в некоторых случаях предпринимается попытка проведения противорецидивной терапии препаратами 5-АСК после курса терапии глюкокортикоидами, но такая ситуация исключена при обострении, которое развилось на фоне предшествующей терапии препаратами 5-АСК. Возможно, предполагалось, что решение об иммуносупрессивной противорецидивной терапии должно приниматься в рамках амбулаторного ведения пациента.

При этом иммуносупрессоры у пациентов с ВЗК в целом применялись относительно редко, в сходном числе случаев как при БК, так и при ЯК. Следует отметить, что рекомендованные подходы к терапии предполагают широкое использование данной группы препаратов при БК, как средства противорецидивной поддерживающей терапии с доказанной эффективностью. Тем не менее, по результатам проведенного анализа складывается впечатление, что в традиционной клинической практике для поддерживающей терапии БК предпочтение отдается препаратам 5-АСК. Данный факт в определенной мере может быть объяснен спецификой использования иммуносупрессоров – развитием эффекта через 2–3 месяца от начала терапии, а также следствием организационных аспектов данного лечения, в том числе необходимостью постепенного повышения дозы и систематического контроля клинических и биохимических показателей крови для контроля возможных побочных эффектов, которые могут развиваться в любой срок от начала данной терапии. Соответственно, в стационарной практике зачастую основной целью терапии пациента является достижение ремиссии, а противорецидивные мероприятия предполагается осуществлять в рамках амбулаторного наблюдения. В амбулаторной же практике невысокая частота использования иммуносупрессоров может быть связана с непереносимостью данной терапии, с опасениями развития серьезных побочных эффектов и трудностями, связанными с необходимостью ежемесячного контроля риска их развития.

Важным результатом проведенного исследования представляется выявленная гетерогенность подходов к назначению глюкокортикоидов и иммуносупрессоров при БК и ЯК в амбулаторной клинической практике. В рамках стационарного лечения по результатам исследования можно сделать вывод о наличии унифицированного подхода к назначению индукционной терапии глюкокортикоидами и сходных представлений о назначении иммуносупрессивной терапии. Напротив, для врачей амбулаторного звена собственный клинический опыт является преобладающим фактором, на основании которого принимается решение о назначении иммуносупрессоров и глюкокортикоидов.

Сравнивая полученные результаты с результатами двух наиболее крупных эпидемиологических исследований касательно пациентов с ВЗК ESCApe (2011 г.) и ESCApe-2 (2013–2014 гг.) [12, 13] следует отметить ряд моментов:

- Терапия препаратами 5-АСК (без уточнения лекарственной формы) по данным исследования ESCApe применялась в 70% случаев при БК и в 90% случаев при ЯК, а по данным исследования ESCApe-2 – в 64% и в 80% случаев соответственно, указанные цифры оказались несколько меньше, чем рассчитанные по результатам данного исследования.
- Частота использования глюкокортикоидов по результатам исследования ESCApe-2 согласно анамнестическим данным составила 24,4% для БК и 16,6% для ЯК. В нашем исследовании указанные цифры в среднем без детализации типа лечебного учреждения составили 19,8% для БК и 22,0% для ЯК, что продемонстрировало сходные тенденции.
- Иммуносупрессоры по данным исследования ESCApe использовались у 26,8% пациентов с БК и у 14,4% пациентов с ЯК, а в исследовании ESCApe-2 на момент включения пациентов в исследование данные значения составляли 28,0% и 42,6% соответственно. В настоящем исследовании иммуносупрессоры получали всего 17,0% пациентов с БК и 6,9% пациентов с ЯК.

Действительно, с учетом относительно небольшого абсолютного числа больных ВЗК в Санкт-Петербурге и существенной спецификой подбора терапии для данной категории пациентов, возможность получения достаточно большого клинического опыта ведения больных ВЗК врачами амбулаторного звена во многом ограничена. В том числе по этой причине ключевым аспектом организации медицинской помощи пациентам с БК и ЯК в масштабах Санкт-Петербурга является сосредоточение данной категории больных в специализированных центрах, имеющих достаточный опыт, соответствующие кадровые и инфраструктурные ресурсы – городских центрах ВЗК. В рамках работы по повышению качества оказания медицинской помощи пациентам с ВЗК Распоряжением Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 24.12.2020 № 992-р «О маршрутизации пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника» на базе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» был создан второй городской центр ВЗК, и маршрутизация между двумя городскими центрами ВЗК стала осуществляться по районному принципу.

Таким образом, в настоящее время в Санкт-Петербурге существуют три уровня маршрутизации пациентов с ВЗК – от врача-гастроэнтеролога, терапевта или врача общей практики (I уровень) пациент может быть направлен в один из пяти городских гастроэнтерологических центров (II уровень), либо напрямую в один из двух городских центров ВЗК (III уровень). Также в последние годы рассматривается возможность дальнейшего совершенствования маршрутизации пациентов с ВЗК, в рамках которого предполагается введение IV уровня маршрутизации – создание в рамках региона федерального центра ВЗК, специализирующегося на особо сложных случаях ВЗК, в том числе в условиях коморбидной патологии, при беременности, при необходимости

проведения сложных хирургических вмешательств и при ряде других клинических особенностей течения заболевания, требующих специализированного подхода.

Следует отметить, что оптимизация терапии пациентов с ВЗК с учетом современных клинических и научных представлений, с одной стороны, возможна путем проведения гастроэнтерологической службой Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга соответствующих образовательных мероприятий, направленных на

совершенствование практических знаний в области ВЗК гастроэнтерологов, терапевтов и врачей общей практики. С другой стороны, в последние годы становится все более очевидной необходимость создания регионального регистра пациентов с ВЗК, для систематического учета пациентов, обеспечения преемственности их ведения и для оценки ресурсов здравоохранения, требуемых для оказания пациентам с ВЗК специализированной медицинской помощи, что невозможно в рамках существующих госпитальных регистров БК и ЯК.

Литература | References

- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E. A. et al. Project of clinical recommendations for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology*. 2019;18(4):7–36. (in Russ.) doi: 10.33878/2073–7556–2019–18–4–7–36
Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Белоусова Е. А. и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7–36. doi: 10.33878/2073–7556–2019–18–4–7–36
- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of Crohn's disease in adults (project). *Coloproctology*. 2020;19(2):8–38. (in Russ.) doi: 10.33878/2073–7556–2020–19–2–8–38
Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Абдулганиева Д. И. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колопроктология*. 2020;19(2):8–38. doi: 10.33878/2073–7556–2020–19–2–8–38
- Flynn S., Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am*. 2019; 99(6):1051–1062. doi 10.1016/j.suc.2019.08.001
- Hodson R. Inflammatory bowel disease. *Nature*. 2016;540(7634): S97. doi: 10.1038/540s97a
- Uspenskiy Y.P., Ivanov S. V., Fominikh Yu.A., Gala-gudza M. M. Features of inflammatory bowel diseases in St. Petersburg and peculiarities of basic therapy in the regional healthcare system: cross-sectional study results. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. (in Russ.) 2021;1(6):29–39. doi 10.31146/1682–8658-ecg-190–6–29–39.
Успенский Ю. П., Иванов С. В., Фоминых Ю. А., Галагудза М. М. Клиническая характеристика воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге и особенности использования базисной терапии в системе городского здравоохранения: результаты одномоментного эпидемиологического исследования. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;190(6):29–39. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-190–6–29–39
- Veslov A.V., Belousova E. A., Bakulin I.G et al. Economic burden and current status of the drug supply management for immune inflammatory diseases (by example of ulcerative colitis and Crohn's disease) in Russian Federation. *Problems of social hygiene, health care and history of medicine*. 2020;28(S2):1137–1145. (in Russ.) doi: 10.32687/0869–866X-2020–28-s2–1137–1145
Веселов А. В., Белоусова Е. А., Бакулин И. Г. и соавт. Оценка экономического бремени и текущего состояния организации лекарственного обеспечения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями (на примере язвенного колита и болезни Крона) в Российской Федерации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28(S2):1137–1145. doi:10.32687/0869–866X-2020–28-s2–1137–1145
- Shchukina O. B. Ivanov S. V., Shotik A. V. Practical recommendations for therapists on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *University Therapeutic Journal*. 2021;1:58–70. (in Russ.)
Щукина О. Б., Иванов С. В., Шотик А. В. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению язвенного колита. *University Therapeutic Journal*. 2021;1:58–70
- Shchukina O. B. Ivanov S. V., Shotik A. V. Practical recommendations for therapists on the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *University Therapeutic Journal*. 2021;1:71–85. (in Russ.)
Щукина О. Б., Иванов С. В., Шотик А. В. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению болезни Крона. *University Therapeutic Journal*. 2021;1:71–85
- Abdulganieva D.I., Bakulev A. L., Belousova E. A., et al. Early administration of genetically engineered biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: opportunities and prospects. An experts' opinion. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(6):422–436. doi 10.18786/2072–0505–2020–48–050 (In Russ.)
Абдулганиева Д. И., Бакулев А. Л., Белоусова Е. А. и соавт. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(6):422–436. doi: 10.18786/2072–0505–2020–48–050.
- Narkevich A.N., Vinogradov K. A., Paraskevopulo K. M., Grjibovski A. M. Intelligent Data Analysis in Biomedical Research: Artificial Neural Networks. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021;4:55–64. (in Russ.)
Наркевич А. Н., Виноградов К. А., Параскевопуло К. М., Мамедов Т. Х. Интеллектуальные методы анализа данных в биомедицинских исследованиях: нейронные сети. *Экология человека*. 2021;4:55–64. doi:10.33396/1728–0869–2021–4–55–64.
- Grjibovski A.M., Ivanov S. V., Gorbatoва M. A. Analysis of nominal and ordinal data using Statistica and SPSS software. *Nauka i Zdravookhranenie*. 2016;6:5–39 (In Russ.)
Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспе-

- чения Statistica и SPSS. Наука и Здравоохранение. 2016;6:5–39.
12. Belousova E.A., Abdulganiyeva D.I., Alexeyeva O.P. et al. Social-demographic characteristics, current features and treatment options for inflammatory bowel diseases in Russia. The results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–463. (in Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463
- Белюсова Е. А., Абдулганиева Д. И., Алексеева О. П. и соавт. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):445–463. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463
13. Khaliph I.L., Shapina M. V., Golovenko A. O. et al. Current chronic inflammatory bowel diseases and their treatment methods used in the Russian Federation (results of multicenter population single-point observation study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):54–62. (in Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62
- Халиф И. Л., Шапина М. В., Головенко А. О. и др. 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