



АНАЛИЗ ОБЩЕЙ СТОИМОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Лазебник Л.Б., Парфенов А.И., Гусейнзаде М.Г., Князев О.В., Ефремов Л.И.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Гусейнзаде Мирбаба Гасан оглы

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 304 3027, 447 2455, 8 (926) 228 4058

E-mail: mirbaba.huseynzada@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В статье подчеркивается, что среди хронических заболеваний ЖКТ особое место занимают воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — ЯК и БК с наличием множественных осложнений и с наступлением ранней инвалидизации больных. ВЗК — серьезная проблема гастроэнтерологии, поскольку их этиология остается неизвестной, а специфическое лечение до настоящего времени не разработано. Наконец, по распространенности и социальной значимости ВЗК также занимают одно из ведущих мест среди заболеваний органов пищеварения, поскольку они характеризуются рецидивирующим течением и имеют неблагоприятный медико-социальный прогноз. По данным источников, в различных странах ежегодно расходуются огромные средства на лечение ВЗК. Затраты на ВЗК зависят от степени тяжести, характера осложнений, длительности болезни, выбора метода лечения, частоты госпитализации и страны проживания больного. Результаты различных исследований доказывают целесообразность использования более современных высокоэффективных методов лечения (МССК + терапии) для уменьшения частоты осложнений, связанных с ВЗК, приводящих к огромным затратам.

Ключевые слова: стоимость лечения; прямые затраты; непрямые затраты; язвенный колит; болезнь Крона; мезенхимальные стромальные (стволовые) клетки (МССК).

SUMMARY

The article stresses that among the chronic diseases of the digestive tract occupy a special place inflammatory bowel disease (IBD) - UC and BC with multiple complications and the onset of early disability of patients. IBD is a serious issue of gastroenterology, since their etiology remains unknown, and specific treatment hasn't yet been developed. Finally, the prevalence and social significance of IBD also occupy a leading place among the diseases of the digestive organs, since they are characterized by recurrent course and have adverse medical and social prognosis. According to sources in various countries annually spend huge money for treatment of IBD. The costs of IBD depends on the severity and nature of complications, duration of illness, the choice of treatment, frequency of hospitalization and the patient's country of residence. Various studies demonstrate the feasibility of using more modern efficient methods of treatment (MSSC + therapy) to reduce the incidence of complications associated with IBD, resulting in huge costs.

Keywords: treatment costs; direct costs; indirect costs; ulcerative colitis; Crohn's disease; mesenchymal stromal stem cells (MSSK).

В течение последних десятилетий заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) прочно занимают одну из лидирующих позиций в структуре болезней и взрослых, и детей. При этом отмечается отчетливая тенденция к изменению нозологической структуры болезней органов пищеварения. Имеет

место увеличение количества больных с заболеваниями кишечника, желчнокаменной болезнью, поражениями пищевода, поджелудочной железы и печени.

Среди хронических заболеваний ЖКТ особое место занимают воспалительные заболевания

кишечника (ВЗК) — язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), которые характеризуются наличием множественных осложнений и ранней инвалидизацией больных.

ВЗК — серьезная проблема гастроэнтерологии, поскольку их этиология остается неизвестной, а специфическое лечение до настоящего времени не разработано. По распространенности и социальной значимости ВЗК занимают одно из ведущих мест среди заболеваний органов пищеварения, им свойственны рецидивирующее течение и неблагоприятный медико-социальный прогноз. Значительный рост заболеваемости населения планеты, в первую очередь индустриально развитых стран, воспалительными и онкологическими заболеваниями кишечника, а также «омоложение» данной патологии ведет к увеличению показателей инвалидности и смертности среди лиц трудоспособного возраста. ВЗК часто поражают людей в молодом, экономически активном возрасте, тем самым становясь причиной морального и экономического ущерба для пациента, семьи, общества и в целом для страны [11; 14; 15; 24]. Почти у трети больных с БК и ЯК заболевание начинается до 20 лет, чаще же в возрасте от 15 до 25–30 лет. У 15% больных диагноз ВЗК устанавливается до 18 лет. Анализ историй болезни больных ЯК, пролеченных в ЦНИИ гастроэнтерологии в 2002–2007 гг., показал, что ЯК и БК часто встречаются у больных в возрасте от 21 до 60 лет, то есть в экономически активной части населения, и составляют 85,7% общего числа больных, в связи с чем обострение заболевания у них приводит к увеличению не только прямых, но в значительной мере и непрямых затрат [3].

Таким образом, в настоящее время ВЗК представляют собой серьезную медицинскую, социальную и экономическую проблемы во всех странах, даже в тех регионах, где раньше отмечался низкий уровень заболеваемости, таких как Южная Европа, Азия и большая часть развивающихся стран, где в последнее время наблюдается рост заболеваемости и распространенности ВЗК. Заболеваемость ВЗК, которые раньше были редкостью, во многих регионах резко возросла начиная с 1950-х годов, в частности, в таких странах, как Германия, Великобритания, Швеция, США, Япония, одновременно с повышением жизненного уровня. ВЗК наиболее распространены среди городского населения и по праву считаются болезнями промышленно развитых стран. Частота ВЗК в больших городах примерно в 1,5–4 раза выше, чем в сельских районах [5; 12; 13; 17; 21; 23; 25].

Финансирование здравоохранения во многих странах строится с учетом деления заболеваний на острые и хронические. Клинико-экономический анализ диагностики, лечения и профилактики острых и хронических заболеваний является предпосылкой для планирования и распределения выделенных денег на здравоохранение. Результаты различных клинико-экономических исследований

свидетельствуют, что основные расходы в здравоохранении приходятся на хронические заболевания.

По сведениям ряда источников, в различных странах ежегодно расходуются огромные средства на лечение ВЗК. Экономический анализ данных 1988–1989 гг., основанных на материалах американских коммерческих страховых компаний, показал, что средние ежегодные медицинские расходы на одного больного БК оценивались в 6561 долл. (1990 г.) и на одного больного ЯК — в 1488 долл. В целом ежегодные расходы на медицинское обслуживание всех больных БК США в 1990 г. оценивались в 1,0–1,2 млрд долл. США и на больных ЯК — в 0,4–0,6 млрд. долл. США [9]. Ежегодные общие потери (прямые и непрямые затраты), по данным этого исследования, от обеих болезней составили от 1,8 до 2,6 млрд долл. США. Затраты на лечение при осложнении ВЗК значительно увеличиваются в связи с дополнительным назначением кортикостероидов и других лекарственных препаратов [8].

Финансирование здравоохранения и расходы выделенных денег в различных странах значительно отличаются. Это также отражается на расходах при лечении тех или иных заболеваний. Результаты различных исследований выявили, что имеется существенное различие в расходах на лечение ВЗК в разных странах. Например, в Дании средняя стоимость лечения ВЗК составила 3705 евро/бол./год и в Норвегии — 888 евро/бол./год.

Ретроспективный анализ медицинских и экономических документов, отражающих затраты, связанные с лечением ВЗК, в 8 европейских странах и Израиле (1321 больной ВЗК) в течение более 10 лет, также показал, что средние ежегодные общие расходы здравоохранения на больных с ВЗК были значительными и в среднем составили 1871 евро/бол./год: 1524 евро/бол./год на больных ЯК и 2548 евро/бол./год на больных БК ($p < 0,001$). Наиболее затратными были услуги в терапевтическом и хирургическом отделениях, вместе составляя 63% всех затрат на лечение больных с БК и 45% — на лечение больных ЯК [18].

В связи с увеличением заболеваемости и распространенности больных ВЗК, частотой их госпитализации, применением современных дорогостоящих методов обследования и лекарственных препаратов (ЛП), а также инфляционных процессов в экономике расходы на здравоохранение ежегодно во всех странах увеличиваются. Например, исследование, проведенное в США с 1998 по 2004 г., показало, что число больных ВЗК увеличилось, особенно с БК, и составило при БК и ЯК 359124 и 214498 соответственно (БК — 18,0/100000 и ЯК — 10,8/100 000). Было также отмечено ежегодное относительное увеличение госпитализации больных БК на 4,3% ($p < 0,0001$) и на 3,0% — больных ЯК ($p < 0,05$). Расходы национального здравоохранения США с 1998 по 2004 г. на стационарное лечение больных с БК увеличились с 762 до 1330 млн долл. и больных с ЯК — с 592 до 945 млн долл. [16].

Как известно, общие расходы на лечение больных состоят из прямых и непрямых затрат. В исследовании, проведенном в Германии, были проанализированы структура первых 4-недельных затрат на диагностику и лечение ВЗК. При детализации затрат на лечение ВЗК стало известно, что при лечении БК 64% общей стоимости составили непрямые затраты и 32% — прямые затраты. Напротив, в общей стоимости лечения ЯК на прямые затраты приходится 41% и 54% — на непрямые затраты. Результаты фармакоэкономического анализа лечения больных ВЗК в ЦНИИ гастроэнтерологии также показали, что в структуре затрат основная доля представлена расходами на заработную плату сотрудникам ЛПУ (54,9%) и на гостиничные услуги (39,2%).

Основное место в лечении больных ВЗК занимают различные лекарственные препараты (ЛП). Консервативное лечение ВЗК включает в себя в качестве базисных аminosалицилаты, кортикостероиды и иммуносупрессоры и дополняется метронидазолом и ципрофлоксацином. В одном из исследований, проведенных в Германии, было выявлено, что наиболее часто предписываемыми лекарствами в частных клиниках для больных ВЗК в активной стадии и для поддержания ремиссии были аminosалицилаты и кортикостероиды. Среди ЛП, часто используемых для лечения ВЗК, оказывается месалазин, и затраты на данный препарат составляют больше, чем на все остальные ЛП [18]. Иммуномодуляторы назначали крайне редко. Напротив, в стационарах часто назначали азатиоприн или меркаптопурин для поддержания ремиссии. Больные БК, осложненной фистулой, в стационаре получали инфликсимаб. Ежегодные затраты на лекарственные препараты составили 1826 ± 1331 (медиана 1353) евро/больн. в частных клиниках и 1849 ± 2897 (медиана 960) евро/больн. в университетской больнице [6]. Расходы на ЛП составляют в среднем около 10% общей стоимости лечения [9; 10]. Результаты фармакоэкономического анализа лечения больных ВЗК в ЦНИИ гастроэнтерологии также показали, что в структуре затрат расходы на медикаменты и перевязочные материалы составили 5,8%, что еще раз демонстрирует доминирование немедицинских расходов в лечении хронических заболеваний.

Ретроспективный анализ медицинских и экономических документов, отражающих затраты, связанные с медицинскими услугами в 8 европейских странах и Израиле (1321 больной ВЗК) в течение более 10 лет, также показал, что число госпитализаций было намного выше на первом году после установления диагноза ВЗК, чем в последующие годы, и затраты на госпитализации были намного выше в течение первого года заболевания, чем в последующие годы [18].

В исследовании, проведенном в Германии, были проанализированы структура первых 4-недельных затрат на диагностику и лечение ВЗК. Было выявлено, что 4-недельные расходы составили 1425 евро

(95% CI 1201–1689) на 1 больного БК и 1015 евро (95% CI 832–1258) на 1 больного ЯК. Таким образом, расходы на первичную диагностику и лечение больных ВЗК составляют лишь 1,5–7,8% всех расходов для ВЗК [9; 10].

Больные ВЗК после завершения стационарного лечения продолжают получать амбулаторную помощь, которая играет важную роль в поддержании ремиссии. Расходы на амбулаторную медицинскую помощь составляют лишь 3,0–7,1% всех расходов на лечение ВЗК. Анализ данных медицинских документации больных, проживающих в различных частях Германии ($n = 191$), показал, что в год практикующими врачами осуществлялось около 705 консультаций, а среднее число посещений больных ВЗК у амбулаторного врача составило 3,6. Средние расходы составили 23,61 евро за 1 посещение и ежегодные расходы — 87,15 евро на одного больного. Расходы на ЛП достигали 613,40 евро/год, из них 64% были связаны с использованием салицилатов [7].

В другом исследовании при анализе карт 599 амбулаторных больных, проведенных также в немецкой университетской больнице (65% — БК и 26% — ЯК), было выявлено, что затраты на медицинские услуги (консультации врачей, диагностика и лечение), то есть средняя стоимость одного амбулаторного посещения больного ВЗК (БК или ЯК), составляли 162 евро. Ежегодная средняя стоимость амбулаторной медицинской (внебольничной) помощи для больного ВЗК достигала 3171 евро, из них 85% затрат приходилось на лекарственные препараты. Затраты на амбулаторное лечение не зависели от диагноза (БК или ЯК), пола, возраста, локализации болезни и возникновения анемии. Однако осложнения ВЗК требуют назначения кортикостероидов, что приводит к увеличению ежегодных затрат [8].

Затраты на лечение различных форм ВЗК при первой госпитализации и до установления диагноза различаются. Было выявлено, что средние прямые затраты при первичной диагностике БК (23,1 франка) в два раза дороже, чем при ЯК (10,6 франка). Косвенные затраты на БК и ЯК у больных из-за их отсутствия на работе составили $4,7 \pm 6,6$ FF для БК, $2,9 \pm 6,8$ FF соответственно [20]. В другом исследовании, проведенном в Германии, также выявлены значительные различия между стоимостью лечения БК и ЯК: 4-недельные расходы — 1425 евро (95% CI 1201–1689) для болезни Крона и 1015 евро (95% CI 832–1258) — для ЯК [22].

Проведенный в 2008 г. фармакоэкономический анализ в ЦНИИ гастроэнтерологии (Москва), также показал, что средняя стоимость (прямые затраты) стандартной терапии в стационаре 1 больного с ЯК существенно отличается от других стран и составила $26645,97 \pm 1776,1$ руб. на 1 курс лечения [1–4].

В ЦНИИ гастроэнтерологии в 2008–2009 гг. было проведено исследование с целью определения



стоимости стандартной терапии и МССК-терапии у больных ЯК (39 больных ЯК — 1-я группа). Трансплантацию МССК осуществляли однократно. В группу сравнения было включено 30 больных ЯК (2-я группа), пролеченных только стандартной терапией. Возраст больных находился в пределах от 19 до 60 лет (медиана — 30 лет), большинство (26) составляли мужчины. Продолжительность болезни колебалась от 6 месяцев до 10 лет (Me 2 года). Существенных различий в группах больных по этим показателям не было. Все 69 больных получали по показаниям препараты 5-АСК (сульфасалазин, месалазин), кортикостероиды (метипред, преднизолон), иммунодепрессанты (азатиоприн, метотрексат) и другие противовоспалительные средства. У больных 1-й группы за 2–3 дня до введения МССК отменяли иммунодепрессанты, снижали дозу кортикостероидов до 15–20 мг/сут, дозу аminosалицилатов оставляли на уровне 2,0 г/сут.

Клиническую активность ЯК оценивали в баллах с помощью индекса Rachmilevitz. Всем больным проводили общеклинические анализы крови, мочи и кала, а также исследовали онкомаркеры (СА19-9). Эндоскопическое исследование проводили с помощью видеосистемы фирмы «Фуджинон EVE W-88А». Эндоскопическую картину ЯК оценивали с помощью шкалы Мейо. Оценку гистологических препаратов ЯК осуществляли по шкале Гебса.

У больных 1-й группы, получавших МССК-терапию, исходный индекс клинической активности в среднем составил $7,58 \pm 0,3$ балла, у больных 2-й группы, получавших только стандартную терапию, — $7,65 \pm 0,4$ балла ($p > 0,05$). Показатели эндоскопической активности ЯК в каждой из них находились в пределах от 5 до 11 баллов и в среднем составляли $8,36 \pm 0,17$ и $5,96 \pm 0,03$ балла соответственно. Через каждые 2 месяца больным проводили эндоскопическое исследование с множественной биопсией патологически измененной слизистой оболочки кишечника. Для количественной оценки использовали средние величины указанных выше индексов клинической активности Rachmilevitz, шкал Мейо и Гебса. Наблюдение за больными продолжалось в зависимости от даты введения МССК в сроки от 2 до 8 месяцев.

Нами был проведен фармакоэкономический анализ МССК + терапии больных ЯК в сравнении с стандартной терапией. Результаты исследования показали, что у 33 больных 1-й группы и у всех 30 больных, получавших стандартное лечение (2-я группа), наблюдался положительный клинический эффект. Через 8 месяцев ни у одного из больных 1-й группы рецидивов ЯК не наступило, индекс клинической активности снизился до $1,8 \pm 0,3$ балла; во 2-й группе у одного из больных развился рецидив ЯК, а величина индекса в среднем была выше, чем в 1-й группе, и составила $2,9 \pm 0,35$ ($p < 0,05$) балла.

Как известно, наиболее полную информацию об активности, протяженности и патологических изменениях кишки при ЯК дают эндоскопические

и гистологические методы исследования. Величина индекса у больных 1-й группы составляла $8,36 \pm 0,17$, у больных 2-й группы — $5,96 \pm 0,03$ балла. Через 2 месяца индекс достоверно снизился в 1-й и 2-й группах до $1,16 \pm 0,09$ и $1,43 \pm 0,15$ балла ($p < 0,05$) соответственно, объективно подтверждая уменьшение морфологических признаков воспаления слизистой оболочки толстой кишки. В дальнейшем индекс эндоскопической активности ЯК уже значительно отличался: у больных 1-й группы через 4 месяца данный индекс снизился до $0,7 \pm 0,15$ и продолжал оставаться таковым через 8 месяцев — $0,76 \pm 0,15$ балла, что приблизилось к уровню ремиссии. У больных 2-й группы индекс Мейо за этот же период повысился до $2,4 \pm 0,25$ и $2,6 \pm 0,35$ балла ($p < 0,05$), несмотря на отсутствие клинических симптомов рецидива.

У 30 из 39 больных ЯК, леченных МССК, на протяжении последующих 8 месяцев отмечалось постепенное восстановление морфологической картины слизистой оболочки толстой кишки (по шкале Гебса), исчезли очаги деструкции, спонтанная и контактная кровоточивость. У больных 2-й группы наблюдалась обратная картина: у 18 из 30 больных постепенно увеличивалась нейтрофильная инфильтрация, в том числе в зоне поверхностного эпителия, нарастали деструктивные изменения крипт и слизистой оболочки толстой кишки.

Из 39 больных, которым была осуществлена трансплантация МССК, у 24 в течение 4 месяцев наблюдения удалось постепенно отменить глюкокортикостероиды. Поддерживающую терапию осуществляли препаратами 5-АСК (сульфасалазин или месалазин) и пробиотиками. У 9 больных дозу преднизолона постепенно снизили до 5 мг/сут, однако у двоих в связи с развившимся рецидивом она была вновь увеличена. У 6 больных этой группы улучшения не наступило: сохранялся частый жидкий стул с примесью крови, лихорадка. Двум из них был назначен инфликсимаб, а остальным вновь увеличили дозу преднизолона до 1 мг/кг м. т. Больные 2-й группы на протяжении всего периода наблюдения продолжали получать преднизолон в дозе от 10 до 25 мг/сут и азатиоприн от 100 до 150 мг/сут.

Таким образом, трансплантация МССК достоверно способствовала снижению клинической активности и уменьшению воспалительного процесса в кишечнике у больных ВЗК, что происходило на фоне снижения потребности в глюкокортикостероидах. У больных в группах сравнения для достижения и поддержания ремиссии требовались традиционно довольно значительные дозы преднизолона. У 12 больных после введения МССК наблюдалась слабая трансфузионная реакция. Она характеризовалась появлением субфебрильной температуры, артралгий и миалгии, сохранявшихся в течение нескольких часов. У двух больных развилась аллергическая реакция по типу крапивницы и отека Квинке, которую купировали введением антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов.

Проведенный нами фармакоэкономический анализ показал, что прямые затраты на лечение одного больного ЯК стандартной и МССК + стандартной терапией составили $26645,97 \pm 1776,1$ и $35395 \pm 6532,1$ руб. соответственно. Несмотря на высокую стоимость лечения больных в группе МССК + стандартная терапия, коэффициент «затраты — эффективность» в данной группе больных оказался низким в сравнении со стандартной терапией. Результаты расчета коэффициента «затраты — эффективность» по длительности ремиссии ЯК, показывают, что, используя МССК + стандартную терапию, можно добиться увеличения длительности ремиссии болезни и одновременно экономии расходов до 214,5 руб./1 больн./1 день. Экономическая и клиническая эффективность применения МССК на фоне стандартной терапии в сравнении с результатами только стандартной терапии также подтверждается расчетами коэффициентов «затраты — эффективность», а также индексов Рахмилевича и Мейо. Кроме того, у 24 больных данной группы в течение 4 месяцев наблюдения удалось постепенно отменить глюкокортикостероиды, прием которых, как известно, часто вызывает различные осложнения, увеличивает стоимость лечения и ухудшает качество жизни больных. Трансплантация МССК

способствовала достоверному снижению клинической активности и уменьшению воспалительного процесса в кишечнике у больных ЯК, что сопровождалось снижением потребности к глюкокортикостероидам и другим ЛП и приводило к дополнительной экономии расходов на лечение ЯК. Отсюда следует, что экономические оценки, основанные на результатах исследований, проведенных в ЦНИИ гастроэнтерологии в 2008–2009 гг., показали, что, судя по коэффициенту «затраты — эффективность», МССК + терапия в сочетании со стандартной терапией является значительно более эффективной, чем изолированная стандартная терапия.

Таким образом, затраты на ВЗК зависят от степени тяжести, характера осложнений, длительности болезни, выбора метода лечения, частоты госпитализации и страны проживания больного. Результаты различных исследований доказывают целесообразность использования более современных высокоэффективных методов лечения (МССК-терапии) для уменьшения частоты осложнений, связанных с ВЗК, приводящих к огромным затратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Князев О. В. Лечение воспалительных заболеваний кишечника аллогенными мезенхимальными стромальными клетками: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2010.
2. Лазебник Л. Б., Гусейнзаде М. Г., Князев О. В., Ефремов Л. И. Фармакоэкономический анализ лечения больных язвенным колитом мезенхимальными стромальными (стволовыми) клетками // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 3. — С. 5–10.
3. Лазебник Л. Б., Ефремов Л. И., Гусейнзаде М. Г. Анализ стоимости (прямых затрат) стационарного лечения больных с неосложненным язвенным колитом (гендерные и возрастные аспекты) // Клин. гентол. — 2009. — № 2. — С. 17–21.
4. Лазебник Л. Б., Гусейнзаде М. Г., Князев О. В., Ефремов Л. И. Фармакоэкономический анализ лечения больных язвенным колитом мезенхимальными стромальными (стволовыми) клетками // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 3. — С. 5–10.
5. Парфенов А. И. Энтерология. — М.: Триада X, 2002.
6. Blumenstein I., Bock H., Weber C. et al. Health care and cost of medication for inflammatory bowel disease in the Rhein-Main region, Germany: A multicenter, prospective, internet-based study // Inflammatory Bowel Diseases. — 2008. — Vol. 14, № 1. — P. 53–60.
7. Beiche A., Kenig H. H., Ebinger M. et al. Costs of ambulant care for patients with inflammatory bowel disease in general practice // Z. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 41, № 9. — P. 963–964.
8. Ebinger M., Leidl R., Thomas S. et al. Cost of outpatient care in patients with inflammatory bowel disease in a German University Hospital // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 19, № 2. — P. 192–199.
9. Hay J. W., Hay A. R. Inflammatory bowel disease: costs-of-illness. J. Clin. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 14, № 4. — P. 309–317.
10. Hay A. R., Hay J. W. Inflammatory bowel disease: medical cost algorithms // J. Clin. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 14, № 4. — P. 318.
11. Lakatos L., Lakatos P. L. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? // IBD epidemiology.
12. Loftus E. V. Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126, № 6. — P. 1504–1517.
13. Loftus E. V. Jr., Sandborn W. J. Epidemiology of inflammatory bowel disease // Gastroenterol. Clin. North. Am. — 2002. — Vol. 31, № 1. — P. 1–20.
14. Molinie F., Gower-Rousseau C., Yzet T. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988–1999) // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 843–848.
15. Mendeloff A. I., Calkins B. M. The epidemiology of idiopathic inflammatory bowel disease // Inflammatory Bowel Disease/Kirsner J. B., Shorter R. G. (eds.). — Philadelphia: Lea & Febiger, 1988. — P. 1–20.
16. Nguyen G. C., Tuskey A., Dassopoulos T. et al. Rising hospitalization rates for inflammatory bowel disease in the United States between 1998 and 2004 // Inflamm. Bowel Dis. — 2007. — Vol. 13, № 12. — P. 1529–1535.
17. Ouyang Q., Tandon R., Goh K. L. et al. The emergence of inflammatory bowel disease in the Asian Pacific region // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 21. — P. 408–413.
18. Odes S., Vardi H., Friger M. et al. Cost analysis and cost determinants in a European inflammatory bowel disease inception cohort with 10 years of follow-up evaluation // European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease.
19. Oyama Y., Craig R. M., Traynor A. E. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128, № 3. — P. 552–663.
20. Rolland N., Grandbastien B., Merle V. Cost of early management of chronic inflammatory intestinal disease // Gastroenterol. Clin. Biol. — 1999. — Vol. 23, № 4. — P. 483–488.
21. Russel M. G. Changes in the incidence of inflammatory bowel disease: what does it mean? // Eur. J. Intern. Med. — 2000. — Vol. 11. — P. 191–196.
22. Stark R., Kenig H. H., Leidl R. Costs of inflammatory bowel disease in Germany // Pharmacoeconomics. — 2006. — Vol. 24, № 8. — P. 797–814.
23. Shivananda S., Lennard-Jones J. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD) // Gut. — 1996. — Vol. 39. — P. 690–697.
24. Ward F. M., Bodger K., Laly M. G., Heatley R. V. Clinical economic review: medical management of inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol. 13, № 1. — P. 15–25.
25. Xia B., Shivananda S., Zhang G. S. et al. Inflammatory bowel disease in Hubei province of China // China. Natl. J. New Gastroenterol. — 1997. — Vol. 3. — P. 119–120.