

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ГОЛОВЕНКО АЛЕКСЕЙ ОЛЕГОВИЧ

**ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ И  
ИНФЛИКСИМАБА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

14.01.04 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание ученой степени кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:  
ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
ПРОФЕССОР ХАЛИФ И.Л.

МОСКВА – 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |           |
|---|-----------|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....  | 4         |
| ВВЕДЕНИЕ.....   | 5         |
| Цель и задачи исследования.....   | 7         |
| Научная новизна исследования.....   | 8         |
| Практическая значимость работы.....   | 9         |
| Основные положения, выносимые на защиту .....   | 9         |
| Публикации.....   | 10        |
| <b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>   | <b>13</b> |
| 1.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ АТАКОЙ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ..... | 13        |
| 1.1.1. Клиническая характеристика больных тяжелой атакой язвенного колита .....                             | 13        |
| 1.1.2. Современная тактика лечения больных тяжелой атакой язвенного колита ...                              | 15        |
| 1.1.3. Влияние консервативного лечения на исход хирургического лечения.....                                 | 18        |
| 1.2. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА.....                            | 20        |
| 1.2.1. Критерии резистентности к глюкокортикостероидам.....   | 21        |
| 1.2.2. Выбор дозы глюкокортикостероидов при лечении тяжелой атаки ЯК.....                                   | 23        |
| 1.3. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА.....                              | 25        |
| 1.4. МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМ И СПОСОБЫ ЕЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ .....                    | 27        |
| 1.4.1. Механизмы резистентности к ГКС .....   | 27        |
| 1.4.2. Лабораторные методы прогнозирования резистентности к ГКС.....  | 29        |
| 1.4.3. Клинические методы прогнозирования резистентности к ГКС.....   | 31        |
| 1.5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНФЛИКСИМАБА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА.....                                     | 39        |
| 1.6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНФЛИКСИМАБА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА.....                     | 41        |
| <b>ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>  | <b>43</b> |
| 2.1. КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ .....  | 43        |
| 2.2. ПОКАЗАТЕЛИ ИСХОДА ЛЕЧЕНИЯ (КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ИССЛЕДОВАНИЯ).....   | 48        |
| 2.3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ .....  | 49        |

|   |            |
|---|------------|
| 2.4. ПОКАЗАТЕЛИ, АНАЛИЗИРУЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ.....                              | 54         |
| 2.5. ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ АТАКИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА .....   | 55         |
| 2.6. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ .....   | 56         |
| <b>ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА.....</b>                   | <b>61</b>  |
| 3.1. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИВЕННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ   | 61         |
| 3.2. ОПТИМАЛЬНАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ВНУТРИВЕННОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ..... | 62         |
| 3.3. ПРЕДИКТОРЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА .....                | 66         |
| 3.3.1. Однофакторный анализ предикторов неэффективности глюкокортикостероидов                                 | 66         |
| 3.3.2. Многофакторный анализ предикторов резистентности к внутривенным глюкокортикостероидам .....            | 72         |
| <b>ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНФЛИКСИМАБА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА.....</b>        | <b>75</b>  |
| 4.1. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНФЛИКСИМАБА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА.....                   | 75         |
| 4.2. ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНФЛИКСИМАБА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА .....       | 78         |
| 4.2.1. Однофакторный анализ предикторов колэктомии .....  | 78         |
| 4.2.2. Многофакторный анализ предикторов колэктомии на фоне биологической терапии                             | 86         |
| 4.2.3. Однофакторный анализ предикторов стойкой клинической ремиссии .....                                    | 90         |
| 4.2.4. Многофакторный анализ предикторов колэктомии .....   | 96         |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>  | <b>110</b> |
| <b>ВЫВОДЫ.....</b>  | <b>124</b> |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>   | <b>125</b> |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>  | <b>126</b> |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГКС – глюкокортикостероиды

ИАРА – илеоанальный резервуарный анастомоз

ИАЯК – индекс активности язвенного колита

ИФМ – инфликсимаб

ПЦПР – предсказательная ценность положительного результата

ЯК – язвенный колит

## ВВЕДЕНИЕ

Тяжелая атака язвенного колита – одна из наиболее опасных ситуаций, встречающихся в практике гастроэнтеролога. Даже в современных специализированных гастроэнтерологических и колопроктологических отделениях смертность может достигать 2,9% [Roberts S.E., 2007, Arnott I.D., 2010], хотя адекватная медикаментозная терапия и своевременное хирургическое лечение позволяют уменьшить этот показатель до менее чем 1% [Jakobovits S.L., 2007]. Тяжелая атака, по данным литературы [Edwards F.C., 1963], констатируется у 18,8% больных при дебюте заболевания, а на протяжении жизни тяжелое обострение хотя бы один раз переносят 17,6% пациентов [Fornaro R., 2015, Ramakirshna B.S., 2014]. Социальную значимость проблемы отражает тот факт, что подавляющее большинство больных тяжелой атакой ЯК относятся к молодым лицам трудоспособного возраста.

Согласно действующим рекомендациям пациенты с тяжелой атакой ЯК должны получать обязательную терапию внутривенными глюкокортикостероидами (ГКС) (в российской практике, из расчета 2 мг преднизолона/кг массы тела). Пациентам, у которых гормональная терапия оказывается неэффективной, выполняется колэктомия, либо назначается терапия «второй линии» или «терапия спасения» препаратом моноклональных антител к фактору некроза опухоли-альфа – инфликсимабом [Narula N., 2015, Kedia S., 2014].

Таким образом, тяжелая атака ЯК ставит лечащего врача перед сложным выбором: максимально рано провести колэктомию, приводящую, с одной стороны, к исцелению пациента, а с другой – к потенциальному снижению качества жизни, или, в надежде добиться ремиссии, проводить длительную консервативную терапию, увеличивающую частоту нежелательных явлений.

Определение факторов, позволяющих на наиболее раннем этапе лечения прогнозировать риск его неэффективности, позволит потенциально уменьшить смертность, улучшить исход хирургического лечения, в частности, повысив шансы

на реконструктивную операцию с восстановлением анальной дефекации, а также снизить частоту побочных явлений лекарственной терапии.

На настоящий момент нерешенной научной задачей остается, в первую очередь, определение оптимальной продолжительности терапии внутривенными ГКС. Хотя большинство авторов [Meyers S., 1987; Dignass A., 2012] считают нецелесообразным продолжение терапии внутривенными глюкокортикостероидами в течение более чем 7-10 суток, и это положение закреплено действующими международными клиническими руководствами (ECCO, 2012; ACG, 2010), ряд авторов выделяют группу пациентов с т.н. «медленным ответом», у которых может быть оправдано и более длительное применение ГКС для индукции ремиссии [Gold D.M., 1995; Daperno M., 2004; Travis S.P.L., 1996].

Не выработан окончательно и доступный алгоритм прогнозирования ответа на гормональную терапию при тяжелой атаке ЯК. Зарубежные авторы предлагают констатировать высокий риск гормональной резистентности при сочетании частоты стула более 8 раз в сутки с повышенным уровнем С-реактивного белка [Travis S.P.L., 1996], частоте стула более 6 раз в сутки с сохраняющимся выделением крови после 3 дней гормональной терапии [Bernal I., 2006], наличии дилатации толстой кишки, выраженной гипоальбуминемии и частоте стула более 9 раз в сутки [Ho G.T., 2004], а также при наличии крупных глубоких изъязвлений слизистой оболочки толстой кишки с ее отслоением на границе изъязвлений и отсутствием слизистой оболочки на большом протяжении [Carbonnel F., 1999]. Однако эти изученные за рубежом клинико-лабораторные предикторы гормональной резистентности не в полной мере применимы для прогнозирования ответа на ГКС в отечественной популяции больных, поскольку дозы ГКС и длительность терапии за рубежом и в России существенно различаются.

Отечественными авторами также описаны различные факторы, влияющие на риск неэффективности внутривенной гормональной терапии при тяжелой атаке ЯК: частота стула 8 раз в сутки и более к 14 дню лечения, а также сохранение лихорадки к 7 дню терапии [Костенко Н.В., 2009], частота стула выше 12 раз в сутки в сочетании с лихорадкой более 38,5°C и снижением сывороточного

альбумина менее 30 г/л при поступлении [Першко А.М., 2000], тотальное поражение толстой кишки, выраженные изменения по данным колоноскопии (степень 3 по Рахмилевичу) и наличие внекишечных проявлений ЯК [Белоусова Е.А., 1998]. Однако, применение результатов этих прогностических моделей в реальной клинической практике затруднено, поскольку они не позволяют количественно оценить риск гормональной резистентности у конкретного больного тяжелой атакой ЯК.

Изученные серологические и генетические маркеры гормональной резистентности – гиперэкспрессия генов CEACAM1 и MMP8 [Kabakchiev B., 2010], повышение уровня IgM и  $\beta$ -2-микроглобулина [Мишуровская Т.С., 1997], повышенная продукция оксида азота в слизистой оболочке толстой кишки [Барышников Е.Н., 2008] – не могут применяться в широкой клинической практике, поскольку их определение достаточно трудоемко, а сами виды анализа не внедрены в широкую клиническую практику.

Наконец, в современной литературе отсутствуют простые клинко-эндоскопические критерии, позволяющие на раннем этапе лечения прогнозировать неэффективность терапии инфликсимабом у гормонорезистентных пациентов.

### **Цель и задачи исследования**

**Целью** данного научного исследования является прогнозирование ответа на консервативную терапию при тяжелой атаке ЯК для улучшения результатов лечения. Для достижения этой цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Определить клинко-инструментальные показатели, позволяющие прогнозировать резистентность к внутривенной терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сутки при тяжелой атаке ЯК.
2. Установить оптимальные сроки проведения терапии внутривенным преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сутки у больных с тяжелой атакой ЯК.
3. Оценить эффективность инфликсимаба у больных тяжелой гормонорезистентной формой ЯК.

4. Выявить показатели, позволяющие прогнозировать резистентность к инфликсимабу при тяжелой гормонорезистентной атаке ЯК.

### **Научная новизна исследования**

Проведен математически обоснованный анализ показателей, позволяющий прогнозировать эффективность внутривенных ГКС у больных тяжелой атакой ЯК. Было продемонстрировано, при оценке состояния на 6 день внутривенного введения (2 мг/кг/сутки) частота стула с кровью более 5 раз в сутки свидетельствует о риске неэффективности дальнейшего лечения у 74,3% пациентов. Повышение температуры тела более 37,5°C на 6 сутки внутривенной гормональной терапии повышает риск гормональной резистентности до 69,2%. Сочетание указанных факторов увеличивает риск неэффективности дальнейшей терапии ГКС до 86,1%. Также впервые установлена пороговая продолжительность лечения внутривенными ГКС: пролонгирование неэффективной терапии более 10 суток оказывается неэффективно в 92,5% случаев.

Впервые в отечественной практике разработан научно обоснованный прогностический индекс, позволяющий количественно оценить риск резистентности к консервативной терапии и избежать необоснованного проведения биологической терапии при тяжелой атаке ЯК. Данный индекс включил три показателя: наличие обширных циркулярных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки, гипоальбуминемию ниже 30 г/л и отсутствие клинической ремиссии к третьему введению ИФМ по стандартной схеме. Присвоение данным предикторам, при их выявлении, соответственно, 5, 1 и 3 баллов, позволяет рассчитать индивидуальный риск неэффективности ИФМ. Так значение индекса «5» соответствует 79,5% риску резистентности к биологической терапии, который повышается до 81,2% при значении «6», до 87,5% - при значении «8» и 100% - при значении «9». Таким образом, при выявлении на любом этапе лечения признаков, соответствующих 3 и более баллами, пациенту следует

рекомендовать хирургическое лечение в связи с высоким риском неэффективности ИФМ.

### **Практическая значимость работы**

Внедрен в клиническую практику разработанный алгоритм прогнозирования клинического ответа на терапию внутривенными ГКС и ИФМ у больных тяжелой атакой ЯК, который позволяет избежать необоснованного применения гормональной и антицитокиновой терапии и уменьшить риск развития побочных явлений. Выявленные предикторы позволяют на раннем этапе лечения выделить группу больных тяжелой атакой ЯК, у которых нецелесообразно продолжение гормональной терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сутки, что сократит экономические затраты. Этому также способствует установление оптимальных сроков внутривенной гормональной терапии. Применение в клинической практике разработанного количественного индекса позволяет оптимизировать продолжительность лечения пациентов с тяжелой атакой ЯК и потенциально уменьшить риск операционных осложнений в случае проведения колэктомии на фоне консервативной терапии.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Частота стула с кровью более 5 раз в сутки на 6 день внутривенного введения преднизолона в дозе 2 мг/кг/сутки в сочетании с повышением температуры тела более 37,5°C указывает на вероятность гормональной резистентности в 86,1% наблюдений.
2. Продолжение терапии внутривенным преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сутки более 10 суток в 92,5% случаев неэффективно. Максимальная продолжительность внутривенной терапии преднизолоном не должна превышать 10 дней.
3. Разработанный прогностический индекс позволяет оценить неэффективность терапии инфликсимабом при гормонорезистентной форме ЯК. Так, при его значении «5» вероятность неэффективности инфликсимаба составляет 79,5%,

при значении «6» - 81,2%, при значении – «8» - 87,5%, а при значении индекса «9» неэффективность инфликсимаба достигает 100%.

### **Соответствие диссертации Паспорту научной специальности**

Область диссертационного исследования Головенко А.О. включает разработку прогностической модели, описывающей эффективность глюкокортикостероидов и инфликсимаба при тяжелой атаке язвенного колита, направленную на повышение эффективности лечения данной патологии, что соответствует п.4 «Изучение механизмов действия. Эффективности и безопасности препаратов и немедикаментозных способов воздействия» и п.5 «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов» паспорта специальности 14.01.04. – Внутренние болезни. Медицинские науки.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Научные положения и рекомендации, содержащиеся в диссертации, включены в учебный процесс на кафедре колопроктологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. Результаты диссертационной работы применяются в практической работе гастроэнтерологического отделения и консультативной поликлиники ФГБУ ГНЦК им. А.Н.Рыжих Минздрава России.

### **Апробация работы**

Апробация работы состоялась 6 июля 2015 года на расширенном заседании отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ ГНЦК им. А.Н. Рыжих Минздрава России с приглашением сотрудников кафедры гастроэнтерологии ГБОУ ДПО РМАПО и врачей-гастроэнтерологов и колопроктологов ФГБУ ГНЦК им. А.Н. Рыжих Минздрава России.

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ФГБУ ГНЦК им. А.Н. Рыжих Минздрава России 25 февраля 2013 г., протокол №5.

Диссертационное исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБУ ГНЦК им. А.Н. Рыжих Минздрава России 4 октября 2012 г.

### **Личный вклад автора**

Автором проведено обследование больных тяжелой атакой язвенного колита, включенных в исследование: изучены анамнестические и демографические данные, клинические проявления и назначены и проанализированы лабораторные и инструментальные исследования. Автором разработана форма первичной документации материала исследования. Лично автором проведен полный математический анализ предикторов эффективности различных видов консервативной терапии язвенного колита, изложены выводы и практические рекомендации по результатам исследования.

### **Публикации и участие в научных конференциях**

Материалы диссертации доложены на конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии» (Василенковские чтения) 9 декабря 2010 г; на научной конференции ГНЦК в 2013 г; на XXXVII сессии ЦНИИ гастроэнтерологии (XI съезде научного общества гастроэнтерологов России) «Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания» 2 марта 2011 г; на XVIII Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ 22 марта 2011 г; на 179 Фальк-симпозиуме «Revisiting IBD Management: Dogmas to be Challenged», г.Брюссель, Бельгия 19 октября 2011 г., на XIV Съезде Научного общества гастроэнтерологов России с международным участием 11 марта 2014 г., на 41-ой научной сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии "Расширяя границы" 5 марта 2015 г., и на XXI Объединенной Российской Гастроэнтерологической Неделе 14 октября 2015 г.

По теме диссертации опубликованы 6 печатных работ, в том числе 4 работы в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для представления материалов кандидатских диссертаций:

1. Головенко О.В. Прогноз терапевтического ответа на глюкокортикостероидные препараты у больных тяжелой формой язвенного колита / О.В. Головенко, Т.Л. Михайлова, И.Л. Халиф, А.О. Головенко // Колопроктология. - 2010. - №3. - С. 41-47.

2. Халиф И.Л. Динамика и прогностическая значимость уровня антител к инфликсимабу на фоне биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника / И.Л. Халиф, Е.А. Конович, А.О. Головенко // Колопроктология. - 2012. - №1. - С. 19-23

3. Головенко А.О. Резистентность к внутривенной терапии глюкокортикостероидами при язвенном колите: нерешенные вопросы (обзор литературы) / А.О. Головенко, И.Л. Халиф, О.В. Головенко // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2012. - Т.4. №4. - С. 98-105

4. Головенко А.О. Предикторы эффективности инфликсимаба у больных тяжелой атакой язвенного колита / А.О. Головенко, И.Л. Халиф, О.В. Головенко, В.В. Веселов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2013. - Т.23. №5. - С. 65-73

5. Нанаева Б.А. Отдаленные результаты консервативного лечения тяжелой атаки язвенного колита / Б.А. Нанаева, А.О. Головенко, И.Л. Халиф, О.В. Головенко // Терапевтический архив. - 2015. - №2. - С. 34-39

6. Шапина М.В. Особенности течения язвенного колита на фоне терапии инфликсимабом / М.В. Шапина, А.О. Головенко, И.Л. Халиф, В.Н. Кашников // Фарматека. – 2015. - №15. – С. 40-43

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ АТАКОЙ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

#### 1.1.1. Клиническая характеристика больных тяжелой атакой язвенного колита

Тяжелая атака язвенного колита (ЯК) представляет собой потенциально жизнеугрожающее состояние и характеризуется появлением частого жидкого стула с кровью, а также сопровождается системными осложнениями, такими как анемия, дегидратация и тромбоцитоз [Румянцев В.Г., 2009]. Риск развития тяжелой атаки у больного ЯК составляет около 15% [Edwards F.C, 1963], при этом приблизительно у 10% это состояние развивается при дебюте заболевания, принимая характер «молниеносного» или «фульминантного» колита [Becker J.M., 1999]. Тяжесть клинических проявлений диктует необходимость проведения интенсивной терапии, а в ряде случаев – хирургического лечения, направленного на удаление толстой кишки. Лечение тяжелой атаки ЯК должно осуществляться совместно опытными гастроэнтерологами и колопроктологами [Andersson P., 2009].

Согласно рекомендациям Европейского консенсуса тяжесть атаки определяется в соответствии с критериями Truelove и Witts [Truelove S.C., 1978]. В Российской Федерации используются критерии, разработанные Российским обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России [Ивашкин В.Т., 2015] (Таблица 1).

**Таблица 1.** Критерии тяжелой атаки язвенного колита.

| Truelove и Witts  | Российское общество по изучению ВЗК   |
|---|---|
| 1. Частота стула $\geq 6$ раз в сутки   | 1. Частота стула $>8$ раз в сутки со значительной примесью крови  |
| 2. Любой из следующих признаков:<br>Пульс более 90 уд/мин,<br>Температура выше $37,8^{\circ}\text{C}$<br>Уровень Нв менее 10,5 г/л<br>СОЭ $>30$ мм/ч<br>Уровень СР-Б выше 30 мг/л | 2. Лихорадка более $38^{\circ}\text{C}$   |
|   | 3. Пульс более 90 уд/мин  |
|   | 4. Снижение массы тела на 5% и более  |
|   | 5. Снижение гемоглобина менее 90 г/л  |
|   | 6. Ускорение СОЭ $>30$ мм/ч   |
|   | 7. Выраженная гипопропротеинемия (менее 50 г/л), повышение С-РБ выше 2 норм, выраженный лейкоцитоз (более $14 \times 10^9/\text{л}$ ) |

Необходимость в хирургическом лечении наиболее часто возникает в первые 10 лет после дебюта заболевания (Lindgren, Flood, 1998). Крупное эпидемиологическое исследование, проведенное Leijonmark с соавт. показало, что около 10% больных ЯК переносят колэктомию в течение года после постановки диагноза, а в дальнейшем с каждым годом заболевания риск операции возрастает на 2% (Leijonmarck, Persson, 1990). Данные, полученные в 1985 г Jarnerot с соавт., указывают, что наличие тяжелой атаки увеличивает вероятность операции до 37% (Jarnerot, Rolny, 1985). Вероятность развития тяжелой атаки ЯК, а, следовательно, и риск колэктомии, возрастает с увеличением протяженности поражения толстой кишки. Так при тотальном ЯК риск колэктомии в течение жизни может составлять

от 35 до 40%, при левостороннем – 5%, а при дистальном – всего 2% (Langholz, Munkholm, 1994).

До внедрения в клиническую практику мощных противовоспалительных агентов – глюкокортикостероидов (ГКС) и инфликсимаба (ИФМ) тяжелая атака ЯК сопровождалась высокой смертностью. Данные, полученные в 1933 г, указывают, что почти 75 % больных тяжелой атакой ЯК погибали в течение года после дебюта заболевания (Hardy, Vulmer, 1933), а в 1950 г. этот показатель достигал 22% в течение 1 года после постановки диагноза [Edwards S.C., 1964]. Применение ГКС позволило сократить смертность при тяжелой атаке ЯК до 7% (в 1950 г), по сравнению с 24% в группе плацебо [Truelove S.C., 1955]. Как показал проведенный в 2008 году анализ результатов лечения ВЗК в Великобритании, среди пациентов с тяжелым ЯК смертность составляет 2,9%, а в специализированных центрах – 1% [Jakobovits S.L., 2007].

### **1.1.2. Современная тактика лечения больных тяжелой атакой язвенного колита**

Внутривенная ГКС терапия остается основным методом лечения тяжелой атаки ЯК, рекомендованным Российским обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России [Халиф И.Л., 2006], Европейской Организацией по изучению Язвенного колита и болезни Крона (ЕССО) [Travis S.P.L., 2008], Американской Гастроэнтерологической Ассоциацией [Lichtenstein G.R., 2006] и Американской Коллегией Гастроэнтерологов [Kornbluth A., 2010]. До появления этого мощного класса противовоспалительных препаратов в арсенале гастроэнтеролога до 75% пациентов умирали в течение года после тяжелого обострения заболевания [Hardy T.L., 1933, Edwards F.C., 1964]. Первое же применение ГКС препарата кортизон для лечения тяжелой атаки ЯК в 1955 г позволило снизить смертность с 24% до 7% [Truelove S.C., 1955] и добиться улучшения состояния более чем у половины больных. Однако последующие исследования показали, что приблизительно у 30% пациентов добиться устойчивой

ремиссии не удастся, а еще у 30% больных ответ на гормональную терапию отсутствует [Truelove S.C., 1974, Jarnerot G., 1985], причем доля резистентных больных, по-видимому, не изменилась за последние 30 лет [Turner D., 2007].

С развитием технологии синтеза моноклональных антител, направленных против провоспалительных цитокинов, играющих ключевую роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, стало возможным применение инфликсимаба – антител к фактору некроза опухоли-альфа, эффективность которого при ЯК была продемонстрирована в ходе рандомизированных контролируемых испытаний [Armuzzi A., 2004, Ochsenkuhn T., 2004, Rutgeerts P., 2005] и подтверждена Кокрановским систематическим обзором [Lawson M.M., 2006]. Однако, если в целом у больных ЯК инфликсимаб в сочетании со стандартной терапией позволяют избежать хирургического лечения у почти 90% пациентов в течение года [Sandborn W.J., 2009], то при тяжелой атаке ЯК, резистентной к внутривенным стероидам, к хирургическому лечению, несмотря на введения инфликсимаба, приходится прибегать практически в трети случаев [Jarnerot G., 2005, Lees C.W., 2007, Aratari A., 2008], а в одном из рандомизированных испытаний инфликсимаба при гормонорезистентной форме ЯК препарат был признан неэффективным [Probert C.S., 2003].

В случае отсутствия улучшения состояния пациента с тяжелой атакой ЯК на фоне консервативной терапии, а также в случае развития жизнеугрожающих осложнений (токсической дилатации, массивного кровотечения, перфорации кишки), необходимо прибегнуть к хирургическому вмешательству, направленному на удаление ободочной и прямой кишок [Воробьев Г.И., 2008]. Удаление ободочной и прямой кишки приводит к исцелению больного, позволяет прекратить потенциально небезопасную медикаментозную терапию, а также предотвращает риск развития колоректального рака. К методам хирургического лечения ЯК относятся колпроктэктомия с формированием постоянной илеостомы по Бруку и колпроктэктомия с формированием илеоанального резервуарного анастомоза (ИАРА) [Ивашкин В.Т., 2015].

Очевидное преимущество для больного в виде отсутствия постоянной илеостомы представляет колпроктэктомия с формированием ИАРА, за последние 20 лет ставшая «золотым стандартом» оперативного лечения ЯК. При успешном выполнении данная операция обеспечивает возможность контролируемой дефекации через задний проход с удовлетворительным качеством жизни. В то же время, средняя частота дефекации после формирования ИАРА составляет от 4 до 8 раз в сутки, что сопоставимо с частотой стула у пациентов в период обострения ЯК, а суточный объем полуоформленного/жидкого стула составляет около 700 мл в сутки (в сравнении с 200 мл/сутки у здорового человека). Кроме того, подтекание кишечного содержимого, в среднем, отмечается у 4,8% больных после формирования резервуара, причем риск этого явления увеличивается с годами, особенно, у пожилых пациентов, что у 3,8% пациентов делает необходимым постоянное применение гигиенических прокладок.

Возможность сформировать и сохранить тонкокишечный резервуар ограничивает существенная частота хирургических осложнений в раннем послеоперационном периоде. Так кровотечения отмечаются у 1,6% больных, раневые инфекции – у 4,4%, несостоятельность анастомоза – у 5,5%, гнойные осложнения в полости малого таза – у 11,8% [Pardi D.S., 2006, Bach S.P., 2007, McLaughlin S.D., 2008, Ahmed Ali U., 2009, Singh P., 2013]. У 16,8% больных при долгосрочном послеоперационном наблюдении формируются стриктуры анастомоза, а у 11,8% - свищи [Shen B., 2008, Francone T.D., 2013]. Наиболее частым осложнением после восстановительно-пластических операций по поводу ЯК является резервуарит, представляющий собой неспецифическое воспаление тонкокишечного резервуара. Частота его возникновения колеблется в широком диапазоне от 15 до 50% в течение 10 лет после формирования ИАРА в крупных специализированных центрах [Stahlberg D., 1996, Simchuk E.J., 2000]. К другим осложнениям относятся воспаление участка слизистой оболочки прямой кишки, сохраняемой при формировании аппаратного анастомоза, а также функциональное расстройство – синдром раздраженного резервуара, сходный по своим проявлениям

с синдромом раздраженного кишечника [Shen B, 2006, Schmidt C., 2007, Shen B., 2011].

Эти и другие осложнения делают необходимым удаление тонкокишечного резервуара и формирование постоянной илеостомы у 5,3-17,5% пациентов в течение 5 лет после первой операции [Johnson M.W., 2009, Psillos A.I., 2011].

Немаловажным фактором является также существенное снижение способности к деторождению у женщин, перенесших операцию с формированием тонкокишечного резервуара, вероятно, обусловленное спаечным процессом в полости малого таза с вовлечением маточных труб.

### **1.1.3. Влияние консервативного лечения на исход хирургического лечения**

Проведение длительного лечения ГКС, а также «терапии спасения» при помощи инфликсимаба ухудшает исход хирургического лечения. Так анализ интра- и послеоперационных осложнений у 80 пациентов, получавших внутривенные глюкокортикостероиды в течение 1-22 дней и оперированных в связи с тяжелым ЯК, показал, что единственным фактором, значимо влияющим на частоту этих осложнений является длительность консервативной терапии с момента госпитализации и до выполнения хирургического вмешательства [Randall J., 2010]. Масштабное исследование, включившее 23 464 пациентов с воспалительными заболеваниями толстой кишки, также показало, что смертность в течение трех лет была существенно выше у пациентов, которым не была выполнена плановая колэктомия, а проводилось пролонгированное консервативное лечение или операция выполнялась по экстренным показаниям [Roberts S.E., 2007]. Это позволило авторам сделать вывод о неоправданно высоком пороге принятия решения о хирургическом лечении колита.

В дальнейшем исследования подтвердили негативное влияние различных видов консервативной терапии, назначаемой в предоперационном периоде, на частоту хирургических осложнений. Многочисленные ретроспективные исследования показали, что у пациентов, принимавших более 20 мг преднизолона в

течение более чем 6 недель до операции, существенно увеличивается риск как несостоятельности анастомоза [Lake J.P., 2004], так и послеоперационных инфекционных осложнений [Aberra F.N., 2003, Subramanian V., 2008]. Выполненный в 2010 г мета-анализ [Yang Z., 2010], включивший 5 исследований и 706 пациентов с тяжелым ЯК, подтвердил также повышение частоты хирургических осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных, получавших инфликсимаб до оперативного вмешательства.

В то же время, длительное проведение консервативной терапии ухудшает исход хирургического лечения, если таковое приходится выполнять в связи с неэффективностью ГКС или инфликсимаба. Анализ 80 случаев хирургического лечения ЯК (в том числе 57 реконструктивно-восстановительных операций) показал, что пациентам с хотя бы одним серьезным осложнением в послеоперационном периоде соответствовала большая продолжительность консервативной терапии до операции (8 против 5 дней,  $p=0,036$ ) [Randall J., 2010]. Кроме того, чрезмерное увеличение продолжительности неэффективной консервативной терапии повышает смертность при тяжелой атаке ЯК [Roberts S.E., 2007, Randall J., 2010]. Так, по данным отечественной литературы [Карпухин О.Ю., 2002], если летальность при тяжелом, но не осложненном ЯК составляет 1,5-3,4%, то при кишечном кровотечении смертность возрастает до 8-12%, при токсической дилатации – до 25%, а при перфорации – до 50%. Следовательно, оптимизация терапии тяжелой атаки ЯК должна сочетать в себе назначение наиболее эффективного препарата на минимальный срок, необходимый для констатации его эффективности или неэффективности.

Таким образом, тяжелая атака представляет собой одну из наиболее сложных в терапевтическом плане ситуаций в гастроэнтерологической практике, требующей тщательного определения показаний к применению того или иного вида консервативного лечения: глюкокортикостероидов или инфликсимаба. Проведение хирургического лечения – колэктомии – также не во всех случаях является приемлемой альтернативой, поскольку повышает риск бесплодия и иных

осложнений, способных привести к формированию постоянной илеостомы, что снижает качество жизни больных.

На настоящий момент отсутствуют однозначные данные, свидетельствующие о преимуществе консервативного или хирургического метода лечения тяжелой атаки ЯК, как и единые критерии, позволяющие прогнозировать эффективность того или иного метода лечения у конкретного больного.

## **1.2. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

В 1978 году Truelove [Truelove S.C., 1978] опубликовал результаты неконтролируемого испытания эффективности стероидов при тяжелых атаках язвенного колита, в котором ремиссия была достигнута лишь у 60%, получавших внутривенно 60 мг преднизолона в сутки, а остальным пациентам, в связи с жизнеугрожающим ухудшением состояния была выполнена колэктомия. Проведенный в 2007 г мета-анализ исследований, посвященных оценке эффективности стероидов при ЯК, показал, что частота резистентности при тяжелых атаках заболевания за последние 30 лет практически не изменилась [Turner D., 2007].

Кортикостероиды обычно назначают внутривенно, при этом болюсное введение так же эффективно, как и длительная инфузия [Bossa F., 2007]. По данным систематического обзора 32 исследований по лечению тяжелых форм ЯК стероидами, включающего 1991 пациента с 1974 по 2006 гг., общий ответ на стероиды (внутривенный гидрокортизон, метилпреднизолон или беклометазон) составил 67% (95% ДИ = 65-69%) [Kornbluth A., 2004]. У 565 пациентов из 1991 (29%; 95% ДИ = 28-31%) была в итоге выполнена колэктомия. Смертность составила 1% (22/1991, 95% ДИ 0,7-1,6%) и ни один из этих исходов не изменился за период с 1974 г. по 2006 г. ( $R=0,07$ ,  $p=0,8$ ). Учитывая неоднородность выборки, оказалось невозможным различить полный и частичный ответ на лечение стероидами.

### 1.2.1. Критерии резистентности к глюкокортикостероидам

Оценка эффективности глюкокортикостероидов осложняется отсутствием единого объективного критерия гормональной резистентности. В большинстве исследований к резистентным пациентам относят больных, которым в связи с развитием жизнеопасных осложнений или отсутствием положительной динамики на фоне применения стероидов приходится выполнять колэктомию или проводить «спасительную» терапию цитостатиками или инфликсимабом [D'Haens G., 2007]. Такое определение, очевидно, не корректно, поскольку отражает не столько истинную тяжесть состояния больного, сколько мнение лечащего врача относительно потребности в проведении альтернативного лечения, которое (при отсутствии количественной оценки симптомов) всегда субъективно.

Современное определение «гормонально-устойчивых форм язвенного колита», данное Европейской организацией по изучению болезни Крона и язвенного колита (ЕССО), указывает, что к таким пациентам следует относить лиц с сохранением активного заболевания (частого стула, интоксикации, крови в кале), несмотря на прием преднизолонa в дозе до 0,75 мг/кг/день в течение 4 недель (Silverberg M.S., 2005, Dignass A., 2012]. Учитывая тот факт, что многие пациенты с тяжелой атакой ЯК при неэффективности ГКС оперируются задолго до указанного срока, этот критерий гормональной резистентности на практике применим только для среднетяжелых форм ЯК.

Попытки объективизировать определение "терапевтический ответ" на ГКС впервые были предприняты в 1990 г коллективом авторов во главе с Lichtiger [Lichtiger S., 1990]. В этом исследовании изучалась эффективность циклоспорина, поэтому авторам необходимо было выделить больных, резистентных к стероидам. К таким пациентам исследователи отнесли больных, у которых после 10 дней внутривенного введения 400 мг гидрокортизона отсутствовало снижение (не менее

чем на 10 пунктов) специально разработанного индекса, включавшего эндоскопические признаки активности заболевания.

Рекомендации FDA США (Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами) [Lichtenstein S., 2006] предлагают более строгие критерии для определения ответа на глюкокортикоиды: снижение индекса клинической активности заболевания (индекса Мейо; Таблица 2) на 3 и более пункта и не менее чем на 30% от исходного, а также уменьшение индекса выделения крови не менее чем на 1 пункт, либо абсолютное значение последнего индекса 0 или 1 после курса внутривенной терапии (то есть отсутствие крови или незначительная ее примесь в стуле). Эти критерии предлагается использовать в клинических испытаниях для отбора пациентов с целью проведения терапии цитостатиками или антицитокиновыми препаратами, однако, применение этого определения на практике представляется неудобным, поскольку оно не устанавливает конкретную длительность курса внутривенных стероидов, необходимую для оценки эффекта от лечения.

**Таблица 2.** Индекс клинической активности язвенного колита (ИАЯК; индекс Мейо, DAI)

|                            | 0                  | 1   | 2  | 3   |
|----------------------------|--------------------|---|--|---|
| Частота дефекаций          | Обычная            | На 1-2 больше<br>обычной  | На 3-4 больше<br>обычной   | На >5 больше<br>обычной                                       |
| Ректальное кровотечение    | Нет                | Прожилки<br>крови,<br>примесь не<br>более чем в<br>половине<br>порций | Явная примесь<br>крови при<br>каждой<br>дефекации  | Выделение<br>чистой крови                                     |
| Оценка состояния врачом    | Норма              | Легкое<br>заболевание   | Средне-<br>тяжелое<br>заболевание  | Тяжелое<br>заболевание  |
| Эндоскопическая активность | Норма,<br>ремиссия | Минимальная<br>(гиперемия,<br>смазанность<br>сосудистого<br>рисунка)  | Умеренная<br>(выраженная<br>гиперемия,<br>отсутствие<br>сосудистого<br>рисунка,<br>контактная<br>ранимость,<br>эрозии) | Выраженная<br>(спонтанная<br>кровооточивость,<br>изъязвления) |

### 1.2.2. Выбор дозы глюкокортикостероидов при лечении тяжелой атаки ЯК

Остается открытым вопрос: какая доза внутривенных стероидов является достаточной для констатации гормональной резистентности. Так в Европейских центрах обычно используют метилпреднизолон (метипред) в суточной дозе 60 мг

[Dignass A., 2012], и ранние когортные исследования и проведенный позднее мета-анализ не подтвердили большую эффективность более высоких доз стероидов, установив, однако, что меньшие дозы менее эффективны [Rosenberg W., 1990, Turner D., 2007]. В Российских стационарах, в частности, в ФГБУ «ГНЦК» Минздрава России, для купирования тяжелой атаки ЯК обычно используют в/в преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут [Абдулхаков С.Р., 2009]. По мнению О.А.Рукшиной, наиболее эффективной дозой при лечении тяжелой атаки ЯК является доза преднизолона 1,7 мг/кг/сут [Рукшина О.А., 2003]. В то же время, некоторые отечественные специалисты рекомендуют применять ГКС в гораздо более высоких дозах. Так, Е.А.Белоусова предлагает назначать 360-400 мг/сут преднизолона или 500 мг/сут метипреда [Белоусова Е.А., 1998]. В то же время, недавно проведенное в Японии ретроспективное исследование [Nagata S., 2010] показало, что гормональная пульс-терапия у детей с тяжелыми формами язвенного колита позволяет добиться той же частоты ремиссий, что и при проведении длительного (до 10 дней) внутривенного лечения малыми дозами, но с меньшим количеством побочных эффектов. Следует отметить, что на клинический ответ на внутривенные стероиды не влияет ни тип препарата, ни его сродство к рецепторам, ни режим дозирования, что было показано в ходе исследования с количественным определением глюкокортикоид-отвечающих элементов, позволившем напрямую оценить способность препаратов активировать глюкокортикоидные рецепторы [Turner D., 2010].

Таким образом, анализ доступной нам литературы показал, что, несмотря на широкое применение глюкокортикостероидов, не сформулированы однозначные критерии гормональной резистентности. Кроме того, открытым остается вопрос о дозе ГКС, достаточной для получения максимально возможного эффекта от лечения. Поскольку единственные рандомизированные сравнительные исследования доз, применяемых в лечении тяжелой атаки ЯК, проводились более 40 лет назад, выбор дозы в той или иной стране во многом определяется сложившейся традицией, основанной на необобщенном клиническом опыте. Следует отметить, что дозы, применяемые в России для лечения тяжелой атаки ЯК

почти в два раза превышают таковые, применяемые в странах Европейского союза и в США, а отсутствие единого определения гормональной резистентности не позволяет в полной мере сопоставить эффективность различных доз ГКС.

### **1.3. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

Первая фундаментальная работа, в которой были определены сроки внутривенной терапии ГКС, провели в 1987г Meyers с соавт. [Meyers S., 1987]. В ходе проспективного исследования они установили, что срок 7-10 дней является достаточным для констатации резистентности или ответа на внутривенную терапию. Результаты этой работы использовались специалистами Европейского Консенсуса для создания рекомендаций по ведению больных тяжелой формой колита [Dignass A., 2012]. Средний срок развития ответа в этом исследовании составил 7,5 дней, и продолжение терапии более 10 дней не увеличивало частоту краткосрочных ремиссии и не повышало безрецидивную выживаемость за 1 год. Кроме того, среди пациентов, получавших внутривенные гормоны дополнительные 10 дней, колэктомии выполнялись чаще, чем среди больных, которым проводился лишь короткий курс. Следует отметить, что препарат, получаемый пациентами, менялся на протяжении этого исследования: больные (всего 66 человек) в течение 10 дней получали внутривенный гидрокортизон или кортикотропин, и, при отсутствии положительной динамики, препарат меняли на другой и продолжали лечение еще 10 дней.

Новые данные ставят под сомнение рекомендации по ранней отмене внутривенных стероидов. Так в 1995 г Gold с соавт. [Gold D.M., 1995] ретроспективно проанализировали результаты лечения детей, получавших по поводу тяжелого ЯК внутривенные гормональные препараты более 14 дней. Из этих больных лишь 9% были прооперированы в ходе госпитализации, а у остальных удалось добиться клинической ремиссии. Долгосрочное наблюдение показало, что среди выписанных пациентов, 10% были вскоре прооперированы,

около 60% оставались в ремиссии, в среднем, в течение 4 лет, а у остальных отмечались легкие и средне-тяжелые рецидивы ЯК.

Подобная группа больных (т.н. пациенты с «медленным ответом») также была выявлена и в недавно проведенном исследовании взрослых пациентов, получавших 1 мг/кг/сут метилпреднизолона [Daperno M., 2004]. У таких пациентов к 10 дню внутривенного лечения отмечался частичный клинический ответ (уменьшение частоты дефекаций при минимальном выделении крови со стулом), и 19% этих больных к 21 дню консервативной терапии достигали ремиссии. Что более важно, длительное наблюдение пациентов с "медленным ответом" показало, что ни одному из них в течение 49 месяцев (период наблюдения) не потребовалось проведение колэктомии. В рамках проспективного исследования Travis [Travis S.P.L., 1996] показал, что 63 % больных, которым (при условии частичного клинического ответа) внутривенная гормональная терапия пролонгировалась на срок более 8 дней, к моменту выписки достигали ремиссии. В то же время, следует отметить, что большинство вышеуказанных исследователей анализировали результаты гормональной терапии у больных и с тяжелой, и со среднетяжелой атаками ЯК, что затрудняет однозначную интерпретацию данных.

Таким образом, вопрос о достаточной длительности терапии внутривенными ГКС при тяжелой атаке ЯК остается слабо освещенным в современной литературе. Имеющиеся исследования группы больных с так называемым «медленным ответом на ГКС» противоречат результатам мета-анализа и не определяют необходимую продолжительность гормональной терапии, потенциально способной привести к тяжелым осложнениям, включая сахарный диабет, артериальную гипертензию и тромбоэмболические осложнения. В связи с этим представляется целесообразным определить максимальную длительность гормональной терапии при тяжелой атаке ЯК, с одной стороны, позволяющей получить максимально возможный эффект от консервативного лечения, а с другой – избежать развития как осложнений основного заболевания, так и тяжелых последствий самой терапии ГКС.

## **1.4. МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМ И СПОСОБЫ ЕЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ**

### **1.4.1. Механизмы резистентности к ГКС**

В норме ГКС, проникая в клетку, связываются с соответствующим рецептором, образуемым в результате альтернативного сплайсинга (вырезания нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединения последовательностей, сохраняющихся в «зрелой» молекуле, в ходе процессинга РНК) в трех изоформах [Raddatz D., 2004]. Только  $\alpha$ -изоформа ГКС-рецептора связывается с гормоном и опосредует его противовоспалительное действие. В качестве одной из моделей, объясняющей гормональную резистентность, рассматривается изменение соотношения этих форм, а также общее снижение числа рецепторов. Последняя гипотеза, впрочем, не подтвердилась в ходе углубленных исследований. Фармакокинетические исследования также не подтвердили предположение о нарушении абсорбции ГКС у больных ЯК.

Известны случаи мутации гена, кодирующего синтез ГКС рецепторов. У таких пациентов отмечается картина выраженной гипертензии и гиперандрогенемии при отсутствии явлений синдрома Кушинга, что также указывает на иной механизм развития устойчивости к стероидам у больных ВЗК.

Для больных ЯК в некоторых исследованиях было характерно усиление экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости (MDR1), определяющего синтез Р-гликопротеина 170, транспортирующего молекулы ГКС за пределы клетки [Daniel F., 2007], а следовательно снижающего вероятность их попадания на ГКС-отвечающие элементы ДНК. Некоторые аллельные вариации гена MDR1 также являются важными предикторами ответа на внутривенную гормональную терапию [Ho G.T., 2005].

Комплекс глюкокортикостероид-рецептор в клетке связывается с ядерным фактором  $\kappa\text{B}$  (NF $\kappa\text{B}$ ) и активирующим протеином 1 (AP1). Эти белки при развитии

воспаления активируют транскрипцию на участках ДНК, относимых к так называемым NF-отвечающим элементам. Результатом такой активации становится усиление синтеза провоспалительных цитокинов и развитие воспаления. Вне активированного состояния ядерный фактор, состоящий из двух субъединиц сцеплен с т.н. ингибирующей субъединицей (1кВа). Расщепление этого комплекса происходит под действием внешней стимуляции фактором некроза опухоли- $\alpha$ , ИЛ-1 и другими медиаторами воспаления [Bantel H, 2002]. Глюкокортикостероиды активируют транскрипцию с гена, кодирующего ингибирующую субъединицу. Кроме того, стероиды напрямую подавляют взаимодействие NF $\kappa$ B и AP1 с NF-отвечающими элементами ДНК, чем и объясняется противовоспалительное действие этих препаратов. В качестве одного из возможных механизмов резистентности в связи с этим рассматривается изменение распределения указанного ядерного фактора при ЯК: у пациентов с ЯК активированный NF $\kappa$ B в макрофагах laminae propriae слизистой оболочки присутствует в большем количестве, чем в эпителии, а не наоборот, как это отмечается у больных, чувствительных к приему ГКС [Sidoroff M., 2012].

Ведутся работы и по оценке сродства комплекса «гормон-рецептор» к так называемым «глюкокортикоидо-отвечающим элементам» ДНК – локусам, расположенным рядом с генами, кодирующими цитокины про- и противовоспалительного ответа. Связывание комплекса ГК-рецептор с этими участками ДНК приводит к избирательному изменению транскрипции тех или иных генов, связанных с развитием или подавлением воспаления [De Iudicibus S., 2011].

Одним из передовых направлений научного поиска является изучение влияния интерлейкина-2 на гормональный ответ. Этот цитокин активирует транскрипцию гена p38 MAP-киназы, участвующей в фосфорилировании  $\alpha$ -субъединицы глюкокортикоидного рецептора. В то же время, сами ГКС подавляют транскрипцию генов этого интерлейкина. Нарушение этого сбалансированного взаимодействия рассматривается как один из механизмов гормональной

резистентности. На основании результатов подобных исследований, ведутся дальнейшие разработки препаратов на основе антител к ИЛ-2 [Van Assche G., 2006].

#### **1.4.2. Лабораторные методы прогнозирования резистентности к ГКС**

Попытки определить признаки, характерные для пациентов, устойчивых к действию глюкокортикоидов, и позволяющие предсказать эффективность гормональной терапии, предпринимались неоднократно.

Установлен ряд генов, наличие которых снижает вероятность удовлетворительного ответа на гормональную терапию при ЯК. Так в недавно проведенном исследовании гормональной терапии у детей [Kabakchiev B., 2010], группы резистентных и чувствительных к стероидам пациентов статистически значимо различались по частоте встречаемости 41 гена. Два из них - SEACAM1 и MMP8, ингибируемые метилпреднизолоном посредством ИЛ-8, чрезмерно экспрессировались у больных, устойчивых к лечению. Также в качестве возможного кандидата на роль гена, вызывающего гормональную резистентность, в этом исследовании выступал ABCC4 (MRP4), входящий в семейство генов множественной лекарственной резистентности. Авторами был определен набор из 10 генов, присутствие которых с 80% чувствительностью и специфичностью позволяло прогнозировать ответ на стероиды.

В качестве факторов, обладающих предсказательной ценностью для гормональной резистентности, были выявлены и некоторые лабораторные показатели. Так в исследовании Е.А.Белоусовой и Т.С. Мишуровской [Мишуровская Т.С., 1997, Белоусова Е.А., 1998] у пациентов, устойчивых к гормональной терапии, обнаруживалось повышение уровня IgM и  $\beta$ -2-микроглобулина, а также существенное (до 10 раз) снижение индекса пролиферации колоноцитов. Как показало выполненное О.А. Рукшиной [Рукшина О.А., 2003] HLA-фенотипирование у пациентов с тяжелой формой язвенного

колита, у больных с неудовлетворительным ответом на глюкокортикостероиды отмечалась большая встречаемость антигена DR3.

Схожие результаты были получены в исследовании В.В.Павленко [Павленко В.В., 2004], продемонстрировавшем, что наличие в фенотипе больных аллеля HLA-DR2 ассоциируется с легкими формами ЯК и удовлетворительными результатами лечения, а присутствие HLA-DR3 соответствует тяжелому течению заболевания и резистентностью к терапии. Также вероятность ответа на консервативную терапию при ЯК повышается по мере угнетения спонтанной и стимулированной продукции цитокинов слизистой оболочкой толстой кишки, мононуклеарными клетками и полиморфноядерными лейкоцитами к концу 4-й недели, а также при нормализации их уровня к 12-ому месяцу лечения (кроме продукции ФНО-альфа мононуклеарами). Больным с резистентностью к терапии к концу 4 недели соответствует постоянно высокий синтез цитокинов полиморфноядерными лейкоцитами и мононуклеарными клетками [Кораблина Н.В., 2008].

Данные, полученные Bantel [Bantel H., 2002], указывают на ассоциацию гормональной резистентности с усиленной активацией в эпителии стресс-индуцируемых протеинкиназ и ядерного фактора каппа-В, которые подавляют активность глюкокортикостероидных рецепторов. Схожие результаты были получены Н.С.Коротаевой [Коротаева Н.С., 2009] в рамках сравнительного анализа 63 больных ЯК с различной длительностью анамнеза (16-77 лет, в среднем, 38 лет). Из 63 пациентов 8 были оперированы в связи с кишечным кровотечением, 2 – в связи с гормонорезистентностью, 1 – в связи с тяжелой гормонозависимой атакой с пиодермией и ПСХ. Увеличение показателя сорбционной способности эритроцитов за время острой атаки ЯК с 75% чувствительностью и 96% специфичностью прогнозирует более чем 56% риск неэффективности консервативной терапии и необходимости удаления толстой кишки.

О чувствительности пациента к кортикостероидам также можно судить по степени ингибирования пролиферации Т-лимфоцитов на фоне внутривенного введения гормонов в высоких дозах. Hearing с коллегами [Hearing S.D., 1999] показали, что относительно быстрый и недорогой *in vitro* анализ пролиферации Т-

клеток может достоверно предсказать ответ на глюкокортикоиды среди пациентов с болезнью Крона и ЯК. Предсказательная ценность этого метода для прогнозирования гормональной резистентности была также подтверждена при изучении больных с бронхиальной астмой и ревматоидным артритом [Farrell R.J., 2003].

Анализ 88 взрослых пациентов с ВЗК толстой кишки (62 пациента с ЯК), проведенный Е.Н. Барышниковым [Барышников Е.Н., 2008], показал, что вероятность повышения уровня оксида азота (NO до 40,5 мкмоль/л) в слизистой оболочке толстой кишки возрастает с тяжестью атаки, встречаясь у 33% больных с легкой, 49% - со среднетяжелой и у 100% - с тяжелой атакой. При этом динамика снижения уровня NO и скорость его нормализации значительно различаются у гормонорезистентных и гормоночувствительных пациентов. Однако возможности применения результатов работы для прогнозирования ответа на ГКС остаются ограниченными, поскольку тяжелая атака ЯК отмечалась лишь у 13% больных, включенных в выборку.

Наконец, в ходе нескольких исследований было показано, что у пациентов с гормонально-устойчивой формой ЯК, существенно чаще обнаруживается цитомегаловирусная инфекция [Kambham N., 2004, Domenech E., 2008].

### **1.4.3. Клинические методы прогнозирования резистентности к ГКС**

Однако большинство указанных способов предсказания терапевтического ответа на стероиды оказывается неудобным для применения у постели больного, в связи с чем авторами неоднократно изучались предикторы гормональной резистентности, основанные на простых клинических, лабораторных и эндоскопических показателях.

Первое подобное исследование было проведено в 1993 г Chakravarty [Chakravarty V.J., 1993]. Был проведен ретроспективный анализ 89 пациентов с обострением ЯК, среди которых частота больных, резистентных к внутривенному гормональному лечению, составила 28%. По результатам дискриминантного

анализа было установлено, что уровень альбумина и частота дефекаций, определенные в течение первых суток лечения, в 82% случаев являлись предикторами хирургического лечения. Дистальные формы поражения кишки, а также низкая частота стула, напротив, с 80 и 90% точностью, соответственно (прогностическая ценность отрицательного результата), позволяли предсказать удовлетворительный ответ на введение стероидов. Пациентам, устойчивым к внутривенной гормональной терапии, также соответствовала большая величина СОЭ; у них также существенно чаще встречалось тотальное поражение кишки. Изученные группы пациентов не различались по полу, возрасту начала заболевания и его длительности, концентрации гемоглобина или числу лейкоцитов.

Проспективный анализ предикторов резистентности был проведен в 1996 г Travis с соавт. [Travis S.P.L., 1996]. Сопоставив 36 различных показателей у 49 пациентов с тяжелой атакой колита по критериям Truelove-Witts, авторы предложили простое прогностическое правило: в 85% случаев пациенту потребуется колэктомия или альтернативное негормональное лечение, если на 3 день внутривенного лечения кортикостероидами частота стула составляет более 8 раз в сутки, или если при частоте стула от 3 до 8 раз в день уровень С-реактивного белка (С-РБ) превышает 45 г/л.

Схожие результаты получили Bernal с коллегами [Bernal I., 2006]. К показателям, предсказывающим неудовлетворительный ответ на внутривенное введение ГКС, они отнесли частоту стула, сохранение примеси крови в кале, а также тотальное поражение толстой кишки. Как показал многофакторный анализ, независимыми прогностическими признаками гормональной резистентности являлись частота стула более 6 раз и наличие крови после 3 дней гормональной терапии. Как и в ранних исследованиях резистентности [Oshitani N., 1990], авторы, по результатам однофакторного анализа, установили, что недостаточность питания ассоциировалась с худшим прогнозом, однако, множественная регрессия не определила этот признак как независимый предиктор неудовлетворительного ответа на стероиды. Потребность в парентеральном питании, была ассоциирована с гормональной резистентностью также и у пациентов, включенных в проведенное в

Китае когортное исследование [Chow D.K., 2009]. Другим признаком, предсказывавшим гормональную устойчивость, оказалась выраженная анемия.

Предикторы гормональной резистентности, установленные Travis, были валидированы (то есть проверены на независимой выборке пациентов) в ходе проведенного в 1998 году в Швеции исследования 97 случаев тяжелой атаки язвенного колита [Lindgren S.C., 1998]. Устойчивость к внутривенным кортикостероидами ассоциировалась с длительностью заболевания и приемом стероидов перед госпитализацией. Кроме того, повышение температуры тела, сохраняющаяся диарея с кровью, а также повышенный уровень С-РБ через 3 дня после начала внутривенной терапии, были определены в качестве показателей, прогнозирующих необходимость колэктомии или терапии циклоспорином. На основании регрессионного анализа авторами была предложена следующая формула («Индекс Фульминантного Колита»):  $\text{число дефекаций/день} + 0,14 \times (\text{С-РБ, если уровень} > 8 \text{ мг/л})$ . Значение этого индекса более 8 после 3 дней внутривенного введения гормонов в 72% случаев предсказывало последующую колэктомию.

Последний также был использован в контролируемом испытании инфликсимаба при ЯК [Jannerot G., 2005]. Пациенты со значением индекса более 8 на 3 день внутривенного лечения кортикостероидами включались в исследование и случайным образом получали либо инфликсимаб, либо плацебо, при этом гормональная терапия продолжалась. В группе плацебо 69% больных с указанным значением индекса фульминантного колита были прооперированы в течение 3 месяцев после начала терапии. Эти данные согласуются с результатами работы Benazzato [Benazzato L., 2004], в которой отсутствие снижения частоты стула на 40% к 5 дню внутривенного лечения предсказывало отсутствие эффекта от гормональной терапии.

Рядом авторов были предложены и другие предсказательные модели, включавшие также эндоскопические и рентгенологические критерии. Так в проведенном Carbonnel [Carbonnel F., 2000] в 1999 г исследовании в качестве предиктора неэффективности внутривенных кортикостероидов были определены следующие показатели тяжелого поражения кишечной стенки: крупные глубокие

изъязвления, отслоение слизистой на границе этих изъязвлений и отсутствие слизистой на большом протяжении. В сочетании с критериями тяжелой формы по Truelove-Witts любой из этих признаков предсказывал резистентность к гормональной терапии у 85% больных. Риск неэффективности консервативного лечения, по данным Chew с соавт. [Chew C.N., 1991], также повышало наличие трех и более раздутых петель тонкой кишки на обзорной рентгенограмме брюшной полости.

Результаты одного из наиболее масштабных ретроспективных исследований в 2004 году представили Но с соавт. [Но G.T., 2004] Был произведен анализ 56 различных показателей у 167 пациентов, получавших 60 мг метилпреднизолона внутривенно в сутки. При помощи множественной регрессии были установлены следующие значимые предикторы резистентности: наличие дилатации толстой кишки ( $>5,5$  см) по данным обзорной рентгенограммы брюшной полости, средняя частота стула (более 9 раз/сутки) за первые три дня внутривенной терапии, и гипоальбуминемия ( $<30$  г/л). Авторами был разработан предсказательный индекс (Таблица 3) и выделены группы малого (индекс 0-1), среднего (2-3) и высокого риска колэктомии ( $\geq 4$ ).

**Таблица 3.** Прогностический индекс Но.

| <i>Показатели</i>   | <i>Значение</i> |
|---|-----------------|
| Средняя частота стула за первые три дня в/в терапии:  |                 |
| <4  | 0               |
| 4≤6   | 1               |
| 6≤9   | 2               |
| >9  | 4               |
| Наличие дилатации толстой кишки   | 4               |
| Гипоальбуминемия <30 г/л  | 1               |
| <i>Суммарное значение индекса</i> = [значение показателя ср. частоты стула (0,1,2 или 4)] + [наличие дилатации толстой кишки (0 или 4)] + [наличие гипоальбуминемии (0 или 1)]. Минимальное значение = 0, максимальное = 9. |                 |

Однако следует отметить, что результаты, полученные в зарубежных работах, не могут быть в полной мере применимы для прогнозирования эффективности терапии у отечественных больных, в связи с различиями в применяемых дозах и видах ГКС, а также меньшей доступностью инфликсимаба и циклоспорина.

Среди отечественных авторов наиболее крупное исследование, посвященное определению показаний к хирургическому лечению на фоне терапии ГКС, было проведено Н.В.Костенко [Костенко Н.В., 2009]. В ходе исследования были проанализированы результаты лечения 1023 больных ЯК, из которых в связи с резистентностью к консервативной терапии у 196 пациентов (19,2%) была выполнена колэктомия: у 51 – по поводу кишечных осложнений, у 83 – по поводу резистентности к терапии и у 34 – в связи с гормональной зависимостью. Из включенных в исследование пациентов у 38,9% была констатирована тяжелая атака ЯК. Под резистентностью к консервативной терапии понималось отсутствие эффекта от терапии высокими дозировками глюкокортикостероидов (2 мг/кг/сут внутривенно) в течение 2 недель. Риск резистентности при тяжелой атаке ЯК оказался выше у пациентов с недлительным (менее 1 года) анамнезом заболевания. Другими предикторами колэктомии на фоне терапии ГКС явились частота стула 8

раз в сутки и более к 14 дню лечения, а также сохранение лихорадки к 7 дню терапии. По данным автора, эффект от применения ГКС может быть объективно оценен не позднее 2 недель после начала консервативного лечения, для чего может использоваться специально разработанный индекс, представленный в Таблице 4, существенно коррелирующий с риском хирургического вмешательства.

**Таблица 4.** Индекс оценки тяжести тяжелого язвенного колита (по Н.В.Костенко).

| Признаки / Баллы                                | 0   | 1  | 2                               |
|---|---|--|---------------------------------|
| Частота стула в сутки                           | до 6  | 7-11   | 12 и более                      |
| Объем каловых масс (мл/сутки)                   | до 400 мл   | 400-800 мл   | более 800 мл                    |
| ЧСС в 1 мин                                     | до 90   | 90-109   | 110 и более                     |
| Температура тела                                | до 36,9   | 37-37,9  | 38 и более                      |
| Боли в животе                                   | нет   | Нет  | есть                            |
| Гемоглобин                                      | 100 г/л и выше  | 70-100 г/л   | менее 70 г/л                    |
| Лейкоциты                                       | до 9,0  | 9,0-13,9   | выше 14,0                       |
| Альбумин  | 38 г/л и выше   | 30-37 г/л  | менее 30 г/л                    |
| Индекс массы тела                               | повышение   | Сохранение   | снижение                        |
| Диаметр ободочной кишки по данным Р-графии (см) | до 4 см   | 4-7 см   | более 7 см                      |
| Выраженность проктита по данным ректоскопии     | гиперемия, рыхлость слизистой оболочки, обедненный сосудистый рисунок | Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, эрозии | Спонтанная кровоточивость, язвы |

Несмотря на то, что представленный метод позволяет объективизировать ответ на высокую дозу ГКС, отсутствие пороговых значений для количественной оценки риска колэктомии затрудняет его применение на практике.

Исследование, проведенное А.М.Першко, включило 46 больных тяжелой атакой ЯК, которая констатировалась согласно критериям Truelove-Witts [Першко А.М., 2000]. К предикторам неэффективности гормональной терапии были отнесены: частота стула чаще 12 раз в сутки в сочетании с лихорадкой более 38,5°C и снижением сывороточного альбумина менее 30 г/л при поступлении, а также расширение просвета поперечной ободочной кишки более 7 см и гипокалиемия менее 3,1 ммоль/л на второй день консервативного лечения. Надежным предиктором операции также являлось наличие лихорадки выше 38,0°C на 4 сутки терапии. Несмотря на использование валидированных критериев включения и стандартизированной терапии, работа имеет ограничения, связанные с отсутствием указаний о прогностической значимости отдельных предикторов гормональной резистентности и о связанном с ними абсолютном риске колэктомии.

Анализ 316 больных ЯК, большинство из которых страдали тяжелой формой заболевания, проведенный О.А. Рукшиной [Рукшина О.А., 2003], выявил в качестве предикторов эффективности гормональной терапии первую атаку заболевания, использование достаточной дозы гормонов (не менее 1,7 мг/кг/сут), введение антибактериальных препаратов на ранних этапах лечения, содержание сывороточного альбумина более 30 г/л, а также нормальный уровень щелочной фосфатазы.

Исследование Е.А. Белоусовой [Белоусова Е.А., 1998], включившее 275 больных ЯК, продемонстрировало повышение риска гормональной резистентности у лиц до 30 лет, а также у пациентов с первой атакой ЯК. К основным предикторам гормональной резистентности были отнесены: тотальное поражение толстой кишки, выраженные изменения по данным колоноскопии (степень 3 по Рахмилевичу) и наличие внекишечных проявлений. Следует отметить, что наличие сопутствующих заболеваний, а также характер нарушения микрофлоры толстой кишки не влияли на риск гормональной резистентности.

Несмотря на значительное число работ, посвященных прогнозированию эффективности ГКС при тяжелой атаке ЯК, применение полученных результатов в реальной клинической практике затрудняется рядом факторов. Во-первых, применение дорогостоящих методов генетического анализа и серологических исследований требует наличия соответствующего оборудования и реактивов, использование которых возможно только в условиях высокоспециализированного центра. На практике, большинство пациентов с тяжелой атакой ЯК госпитализируются в клиники по месту жительства, не имеющие подобных возможностей лаборатории, а их направление в специализированные центры приведет к затягиванию консервативной терапии ГКС и повысит риск развития жизнеугрожающих осложнений. Альтернативным методом является применение простых клинических маркеров тяжести заболевания, таких как частота стула и наличие лихорадки, в сочетании с минимальным инструментальным и лабораторным обследованием, доступным повсеместно. Однако, полученные за рубежом результаты не могут в полной мере применяться в российской популяции больных, поскольку применяемые в России дозы ГКС существенно отличаются от таковых за рубежом. Кроме того, потенциальные генетические различия между российской и зарубежной популяциями больных способны влиять на эффективность ГКС при тяжелой атаке ЯК, делая использование предикторов резистентности, полученных в популяции с иной эффективностью ГКС, невозможным. В то же время, предикторы резистентности к ГКС, представленные в доступной нам отечественной литературе, не позволяют определить абсолютный риск неэффективности дальнейшей гормональной терапии на конкретном этапе лечения у определенного больного, что позволяет лишь ориентироваться на эти результаты, но не применять их в реальной клинической практике.

## **1.5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНФЛИКСИМАБА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

Систематический обзор эффективности инфликсимаба в лечении пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК, резистентным к кортикостероидам и/или иммуномодуляторам, показал, что инфликсимаб эффективен в индукции клинической ремиссии, клинического ответа, ускорении заживления слизистой оболочки и уменьшении необходимости колэктомии в краткосрочном периоде [Lawson M.M., 2006]. В него вошли 7 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ), анализ которых показал, что инфликсимаб (три инфузии на 0, 2 и 6 неделях) более эффективен, чем плацебо, в индукции клинической ремиссии через 8 недель (ОР 3,22 95% ДИ 2,18-4,76). Единичная инфузия инфликсимаба также более эффективна, чем плацебо в уменьшении необходимости колэктомии в течение 90 дней после инфузии (ОР 0,44 95% ДИ 0,22-0,87) [Roussomoustakaki M., 1997].

Исследования АСТ-1 и АСТ-2 являются базовыми плацебо-контролируемыми клиническими испытаниями, подтвердившими преимущество инфликсимаба по сравнению с плацебо у амбулаторных пациентов с активным ЯК, резистентным к одному или нескольким видам основного лечения [Rutgeerts P., 2005]. В исследовании АСТ-1, включившем 364 пациентов, была сопоставлена эффективность инфликсимаба в дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг или плацебо на 0, 2 и 6 неделях, далее каждые 8 недель в течение года. Первичной конечной точкой являлся клинический ответ через 8 недель (уменьшение индекса активности Мэйо на 3 балла в сочетании с прекращением ректального кровотечения). Этот результат был достигнут у 37,2% (плацебо), 69,4% (5 мг/кг) и 61,5% (10 мг/кг,  $p < 0,001$ ). Заранее определенные вторичные точки включали ремиссию (14,9%, 38,8% и 32,0% соответственно) и заживление слизистой оболочки (33,9%, 62,0% и 59,0%). АСТ 2 является почти полностью идентичным исследованием 364 пациентов, в которое также были включены больные, резистентные только к 5-АСК (26% популяции исследования). Частота ответа (и ремиссии) через 8 недель составила 29,3% (5,7%)

в группе плацебо, 64,5% (33,9%) - 5 мг/кг и 69,2% (27,5%) - 10 мг/кг ( $p < 0,001$  для групп инфликсимаба по сравнению с плацебо). Дальнейший анализ результатов исследований АСТ 1 и 2 показывает, что суммарная частота колэктомии в течение 54 недель составила 10% в группе инфликсимаба и 17% в группе плацебо ( $p = 0,02$ ; снижение абсолютного риска 7%) [Sandborn W.J., 2009].

Однако, очевидно, эффективность инфликсимаба у больных тяжелой атакой ЯК не может совпадать с таковой в выборке пациентов с менее тяжелыми формами заболевания. Тем не менее, инфликсимаб (IFX) при разовом введении (5 мг/кг), может быть эффективным вариантом терапии «спасения» у пациентов с тяжелым ЯК, резистентным к внутривенным стероидам.

Опубликованы результаты небольшого рандомизированного контролируемого исследования 45 пациентов (24 получали инфликсимаб и 21 – плацебо), у которых ранее проводилась терапия внутривенным беклометазоном [Jamerot G., 2005]. Через 3 месяца частота колэктомии была существенно ниже среди пациентов, получавших инфликсимаб по сравнению с плацебо (7/24 vs 14/21:  $p = 0,017$ ; ОШ 4,9, 95% ДИ 1,4-17). Для идентификации пациентов перед рандомизацией на группы инфликсимаб или плацебо использовались две шкалы. Пациенты с менее активным процессом были рандомизированы после 5-7 дней внутривенных стероидов, и вероятно имели больше преимуществ по сравнению с пациентами с более тяжелым заболеванием, которые были рандомизированы на 3 день. В более раннем пилотном исследовании и ретроспективном анализе применения инфликсимаба при тяжелом обострении колита, резистентном к кортикостероидам, были получены противоречивые результаты [Lees C.W., 2007]. При длительном наблюдении за пациентами в плацебо-контролируемом исследовании было выявлено, что частота колэктомии через 3 года составила 12/24 (50%) пациентов, получавших инфликсимаб, и 16/21 (76%), получавших плацебо ( $p = 0,012$ ), однако применение тиопуринов не контролировалось и различалось между группами [Gustavsson A., 2010]. В серии случаев описана частота колэктомии 20%, 33%, 57% и 75% после инфликсимаба при ЯК, резистентном к в/в

кортикостероидам [Regueiro M., 2006, Ferrante M., 2007, Jakobovits S.L., 2007, Lees C.W., 2007].

## **1.6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНФЛИКСИМАБА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

Учитывая тот факт, что широкое применение инфликсимаба в лечении ЯК началось лишь в последние годы, число работ, посвященных прогнозированию ответа на инфликсимаб при тяжелом гормонорезистентном ЯК, закономерно меньше, чем количество публикаций, описывающих предикторы ответа на ГКС. В исследовании, включившем пациентов со среднетяжелым и тяжелым заболеванием, описано увеличение краткосрочного ответа у пациентов с изначально высокой степенью активности и у пациентов, серонегативных по ANCA (антинейтрофильным цитоплазматическим антителам) или гомозиготных по вариантам гена IL23R, повышающим риск ВЗК [Jurgens M., 2010]. В ретроспективном исследовании 83 пациентов из Италии было выдвинуто предположение, что пациентам, получившим одну инфузию инфликсимаба (т.е. не получивших полноценного индукционного курса), с большей вероятностью потребуется колэктомия через 2 месяца по сравнению с пациентами, получившими 2 и более инфузии (9/26 по сравнению с 3/57;  $p=0,001$ , ОШ=9,53) [Kohn A., 2007].

В доступной нам отечественной литературе было найдено единственное исследование, посвященное прогнозированию ответа на инфликсимаб, включившее 66 детей с ЯК, в основном, старшего школьного возраста [Климова С.В., 2010]. Тяжелая атака была констатирована у 18% из них, среднетяжелая – у 18%. У пациентов при помощи количественного цитохимического метода оценивалась активность ферментов лейкоцитов крови: сукцинатдегидрогеназы, НАДН-дегидрогеназы и альфа-глицеролфосфатдегидрогеназы, - а также выполнялась цитоморфоденситометрия для определения денситометрических характеристик гранул в Т-лимфоцитах (CD3+), Т-хелперах (CD3+CD4+), Т-цитотоксических лимфоцитах (CD3+CD8+), В-лимфоцитах (CD3-CD19+) и в активированных Т-

лимфоцитах (CD3+HLADR). Было продемонстрировано, что исходно высокий уровень активности внутриклеточных дегидрогеназ (СДГ и НАДН-Д) является фактором благоприятного прогноза эффективности антицитокиновой терапии. Нормализация активности СДГ и НАДН-Д на фоне биологической терапии сопровождается отчетливой положительной динамикой клинических симптомов.

Как видно, современные данные о возможностях прогнозирования эффективности инфликсимаба остаются крайне ограниченными. Изученные предикторы его эффективности при тяжелой атаке ЯК преимущественно представлены лабораторными показателями, определение которых в реальной клинической практике затруднительно.

Таким образом, выявленные противоречия в современной литературе о необходимой длительности гормональной терапии, отсутствие четких предикторов ее неэффективности, недостаток доступных в ежедневной клинической практике методов прогнозирования эффективности инфликсимаба явились для нас основанием проведения данного исследования.

## ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Объектом исследования стали 139 пациентов, госпитализированных в ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии» МЗ РФ с января 2008 года по апрель 2012 г по поводу тяжелой атаки ЯК.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Диагноз ЯК, подтвержденный эндоскопически и гистологически.
2. Тяжелая атака ЯК, определенная в соответствии с критериями Truelove-Witts (Таблица 5).

**Таблица 5.** Критерии тяжелой атаки язвенного колита по Truelove-Witts.

|   |
|---|
| 1. Частота стула $\geq 6$ раз в сутки <i>и</i> :  |
| 2. Любой из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"><li>• Пульс более 90 уд/мин,</li><li>• Температура выше 37,8°C</li><li>• Уровень Hb менее 10,5 г/л</li><li>• СОЭ &gt;30 мм/ч</li><li>• Уровень С-РБ выше 30 мг/л</li></ul> |

3. Проведение стандартной терапии, включающей, внутривенное введение преднизолона в дозе 2 мг/кг массы тела.

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Наличие сопутствующей инфекции *Clostridium difficile* (по данным иммуноферментного анализа токсинов А и В в кале), а также бактериальных патогенов родов *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* и *Campylobacter* (по данным посева кала).
2. Наличие признаков гормональной зависимости (отсутствие терапии системными глюкокортикостероидами в течение 3 месяцев, предшествующих тяжелой атаке).

3. Наличие хирургических вмешательств на толстой кишке в анамнезе.
4. Для пациентов, получавших инфликсимаб в связи с гормональной резистентностью: несоблюдение стандартной схемы введения инфликсимаба (индукционный курс с введениями на неделях 0, 2 и 6 с последующей поддерживающей терапией с введениями каждые 8 недель).
5. Для пациентов, получавших инфликсимаб в связи с гормональной резистентностью, - наличие латентного туберкулеза по данным пробы с туберкулином (пробы Манту) и рекомбинантным белком микобактерий (Диаскин-тест) и обзорной рентгенограммы органов грудной клетки.

Из **139 пациентов** с тяжелой атакой ЯК мужчины составили 46,8% (65 из 139) больных, женщины – 53,2% (74 из 139). Средняя продолжительность анамнеза ЯК в выборке составила 11,3 лет (от 1 месяца до 34,6 лет) (Таблица 6).

**Таблица 6.** Длительность анамнеза язвенного колита.

| Длительность анамнеза  | Число больных | %    |
|------------------------|---------------|------|
| Менее 6 месяцев        | 49            | 35,3 |
| От 6 месяцев до 1 года | 16            | 11,8 |
| От 1 года до 5 лет     | 37            | 26,5 |
| От 5 до 10 лет         | 29            | 20,6 |
| Более 10 лет           | 8             | 5,9  |

Возраст больных на момент тяжелой атаки колебался от 17 лет до 71 года (средний – 32,4 года) (Таблица 7).

**Таблица 7.** Возраст больных на момент тяжелой атаки язвенного колита.

| Возраст   | Число больных | %    |
|-----------|---------------|------|
| до 20 лет | 6             | 4,3  |
| 20-29 лет | 60            | 43,5 |

|                |    |      |
|----------------|----|------|
| 30-39 лет      | 24 | 17,4 |
| 40-49 лет      | 28 | 20,3 |
| 50-59 лет      | 10 | 7,2  |
| 60-69 лет      | 8  | 5,8  |
| 70 лет и более | 2  | 1,4  |

По характеру течения больные ЖК распределялись следующим образом:

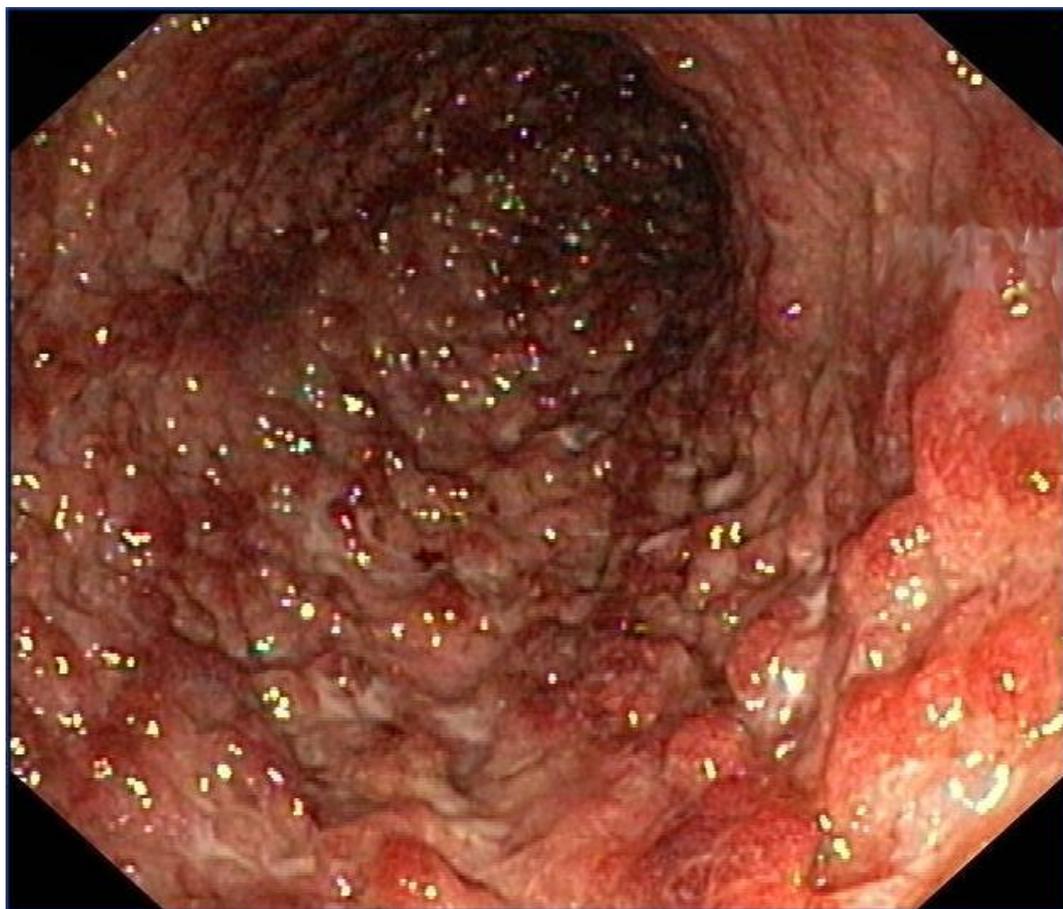
- острое течение (первая атака) - 35,3% от общего числа больных (49 пациентов);
- хроническое непрерывное течение – 7,9% (11 пациентов);
- хроническое рецидивирующее – 56,8% (79 пациентов).

Для определения характера течения использовалась общепринятая классификация:

1. Острое течение – менее 6 месяцев от дебюта заболевания;
2. Хроническое непрерывное течение - отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии;
3. Хроническое рецидивирующее течение - наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии.

Все больные на момент поступления предъявляли жалобы на учащенную дефекацию. Частота стула от 6 до 10 раз в сутки включительно отмечалась у 60 (43,2%) пациентов, от 11 до 15 раз в сутки включительно – у 53 (38,1%) пациентов, 16 раз в сутки и более – у 26 (18,7%) больных. Выделение прожилок крови со стулом обнаруживалось у 16 (11,5%) больных, видимая примесь крови – у 79 (56,8%) пациентов, а дефекация с обильной примесью крови (преимущественно кровью) – у 39 (28,5%) больных. Еще у 5 (3,2%) больных отмечалось парадоксальное отсутствие видимой примеси крови в каловых массах. Обращает на себя внимание тот факт, что из этих 5 больных у 4 при эндоскопическом исследовании толстой кишки обнаруживались выраженные деструктивные изменения слизистой оболочки в виде обширных циркулярных дефектов при слабо выраженной контактной кровоточивости сохранных «островков» слизистой

оболочки (Рисунок 1). Этим 4 пациентам в связи с неэффективностью консервативной терапии было проведено хирургическое лечение.



**Рисунок 1.** Обширные циркулярные язвенные дефекты слизистой оболочки поперечной ободочной кишки (пациент С., история болезни 6032/2014).

У большинства пациентов (87%) при поступлении отмечались боли в животе, усиливающиеся до или после дефекации и оценивавшиеся как интенсивные – 7 (5,0%) пациентами, умеренные – 83 (59,7%) пациентами и как незначительные – 31 (35,3%) больным. Для оценки боли использовалась разработанная для целей исследования шкала, включавшая следующие степени оценки боли: «боли нет», «незначительная боль (боль не ограничивает повседневные занятия, отмечается менее половины времени бодрствования)», «умеренная боль (боль не ограничивает повседневные занятия, но отмечается более половины времени бодрствования)» и «интенсивная» (боль ограничивает повседневные занятия)».

У большинства пациентов в той или иной степени обострение ЯК сопровождалось снижением массы тела. Потеря массы тела до 5 кг или отсутствие похудения отмечались у 26 (18,7%) больных, у 80 (57,6%) пациентов потеря массы тела составила от 5 до 10 кг, а 33 (23,7%) пациента потеряли в массе более чем 10 кг. (

2). Повышение температуры тела более 37,5°C отмечалось у 51 больного (36,7%).



**Рисунок 2.** Жалобы пациентов с тяжелой атакой ЯК на момент поступления.

Больные с тотальным поражением толстой кишки составили 69% больных (96 пациентов), левостороннее поражение обнаруживалось у 31% пациентов (43 пациента), больные с проктитами в изученной популяции отсутствовали. Тотальное поражение констатировалось при наличии эндоскопических признаков ЯК проксимальнее левого изгиба ободочной кишки. Под левосторонним понималось поражение, распространяющееся проксимальнее прямой кишки, но не далее левого изгиба ободочной кишки.

## **2.2. ПОКАЗАТЕЛИ ИСХОДА ЛЕЧЕНИЯ (КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ИССЛЕДОВАНИЯ)**

В качестве критерия неэффективности внутривенной терапии глюкокортикостероидами (гормональной резистентности) принималась потребность в проведении хирургического лечения или терапии инфликсимабом, отражавшая прогрессирующее ухудшение клинической картины на фоне гормональной терапии или развитие жизнеугрожающих осложнений (кишечное кровотечение, токсическая дилатация или перфорация толстой кишки). Кишечное кровотечение констатировалось при суточном объеме каловых масс с видимой примесью крови более 800 мл/сутки, а также при прогрессирующем снижении уровня гемоглобина на фоне терапии с явлениями гемодинамической нестабильности. Под токсической дилатацией понимали увеличение диаметра ободочной кишки до 6 см и более, устанавливаемое при обзорной рентгенографии брюшной полости. Перфорация толстой кишки констатировалась при появлении перитонеальных симптомов и наличии свободной газа в брюшной полости по данным обзорной рентгенографии.

Неэффективность инфликсимаба среди гормонорезистентных больных, направленных на биологическую терапию, констатировалась при возникновении потребности в колэктомии в течение года после начала терапии. Кроме того, среди больных, не прооперированных в течение года на фоне поддерживающей терапии инфликсимабом, оценивалась доля пациентов со стойкой клинической ремиссией,

определявшаяся как отсутствие клинически значимых проявлений ЯК в течение года после начала биологической терапии.

### 2.3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническое обследование больных с тяжелой атакой ЯК включало анализ жалоб, анамнестических данных, общее клиническое обследование (осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация), осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки. Помимо анализа отдельных клинических симптомов рассчитывался индекс активности ЯК (ИАЯК; индекс Мейо, DAI; Таблица 8).

**Таблица 8.** Индекс активности язвенного колита (индекс Мейо, DAI).

| Значение индекса              | 0       | 1                            | 2                          | 3                        |
|-------------------------------|---------|------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Частота стула                 | Обычная | на 1–2/день больше обычной   | На 3–4/день больше обычной | на 5/день больше обычной |
| Примесь крови в стуле         | Нет     | Прожилки                     | Видимая кровь              | Преимущественно кровь    |
| Состояние слизистой оболочки  | Норма   | Легкая ранимость             | Умеренная ранимость        | Выраженная ранимость     |
| Общая оценка состояния врачом | Норма   | Удовлетворительное состояние | Состояние средней тяжести  | Тяжелое состояние        |

Поскольку, ИАЯК содержит в качестве компонента оценку эндоскопической активности, которая на раннем этапе лечения, как правило, определялась

однократно при поступлении, для оценки состояния пациентов на фоне терапии ГКС и инфликсимабом использовался сокращенный ИАЯК, представляющий собой сумму всех компонентов, кроме оценки эндоскопической активности.

Лабораторные анализы выполнялись на базе клиничко-биохимической лаборатории ГНЦК (руководитель – к.м.н. И.И. Мусин) с использованием гематологического анализатора МЕК-7222К, биохимических анализаторов Synchron CX5PRO и Autohumanalyzer 900S. Лабораторные исследования, включающие общеклинический, биохимический анализ крови и анализ свертывающей системы крови (гемокоагулограмму), выполнялись при поступлении (то есть непосредственно перед началом внутривенной гормональной терапии) и 6-8 сутки от поступления, а в дальнейшем – раз в 7-10 дней.

Большинству пациентов (120 из 139) при поступлении или в течение 3 дней после него выполнялось эндоскопическое исследование (в 74 случаях из 139, без подготовки кишечника пероральными очистительными препаратами). При необходимости в проведении тотальной колоноскопии и невозможности оценить состояние кишки без подготовки, пациентам в стандартных дозах назначались препараты полиэтиленгликоля (Лавакол<sup>®</sup>, производитель – ЗАО «МосФарма», Россия, или Фортранс<sup>®</sup>, производитель - Beaufour Ipsen Pharma, Франция). Исследование проводилось в отделении эндоскопической хирургии ГНЦК (руководитель – профессор, д.м.н. В.В. Веселов). Использованы диагностические и педиатрические фиброколоноскопы производства фирм Olympus и Pentax типа CF-40L, PCF-20 и CF-Q160AL. Для оценки эндоскопической активности ЯК достаточным считался осмотр до проксимальных отделов сигмовидной кишки. Пациентам с острой атакой ЯК в период госпитализации выполнялась тотальная колоноскопия или сигмоскопия, за исключением 2 больных с острой атакой ЯК, у которых протяженность поражения была окончательно определена при исследовании операционного материала (удаленной толстой кишки). При определении степени эндоскопической активности ЯК применялась шкала Schroeder (Таблица 9), включающая оценку состояния сосудистого рисунка слизистой оболочки толстой кишки, контактной кровоточивости при контакте с

эндоскопом и степени гиперемии. В 19 случаях тяжелой атаки ЯК выполнить фиброколоноскопию при поступлении пациента не удалось (в большинстве случаев, в связи с тяжелым общим состоянием больного), в связи с чем активность воспаления определялась на основании данных ректороманоскопии. Исследование проводилось в колено-локтевом положении при помощи ректоскопа с волоконным световодом NOVA 100 (производство KARL STORZ GmbH & Co, Германия).

**Таблица 9.** Шкала эндоскопической активности Schroeder.

|        |   |
|--------|---|
| Оценка | 0   |
| 0      | Норма или следы перенесенного воспаления (перестроенный сосудистый рисунок без признаков активности ЯК)   |
| 1      | Легкая активность (гиперемия, смазанность сосудистого рисунка, легкая контактная ранимость)               |
| 2      | Умеренная активность (выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, контактная ранимость, эрозии) |
| 3      | Выраженная активность (спонтанная кровоточивость, изъязвления)  |

Протяженность поражения толстой кишки определялась в соответствии с Монреальской классификацией ЯК, одобренной Российским обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России. Выделяют проктит, левостороннее и тотальное (распространенное) поражение (Таблица 10).

**Таблица 10.** Монреальская классификация язвенного колита по протяженности поражения толстой кишки.

| Протяженность              | Описание   |
|----------------------------|--|
| Проктит                    | Поражение ограничено прямой кишкой (проксимальная граница воспаления располагается дистальнее ректосигмоидного перехода) |
| Левостороннее поражение    | Воспаление ограничено левым изгибом ободочной кишки («дистальный колит»)   |
| Распространенное поражение | Воспаление распространяется проксимальнее левого изгиба ободочной кишки (в т.ч. тотальный колит)                         |

У пациентов, которым не удалось выполнить тотальную фиброколоноскопию, протяженность поражения устанавливалась на основании ирригоскопии (24 пациента) и/или ультразвукового исследования толстой кишки (37 пациентов).

Рентгенологическое исследование выполнялось в рентгенологическом отделении ГНЦК (заведующий – д.м.н. А.А. Тихонов) на стационарном рентгеновском аппарате DX-90 «Апелем» с 1 дистанционным рабочим местом. Для определения протяженности и характера поражения толстой кишки использовалась методика двойного контрастирования, включающая оценку структуры и функции толстой кишки при ее тугом заполнении бариевой взвесью, а затем – изучение рельефа слизистой оболочки после опорожнения толстой кишки.

С целью исключения токсической дилатации и перфорации толстой кишки 74 пациентам (53,2%) с тяжелой атакой ЯК выполнялась обзорная рентгенография органов брюшной полости.

Ультразвуковое исследование проводилось в отделении ультразвуковой диагностики ГНЦК (руководитель – профессор, д.м.н. Л.П. Орлова) на диагностических приборах Logic 700 и Logiq 9 фирмы «General Electric», США, и SSD 4000 фирмы Aloka, Япония, конвексным датчиком частотой 3,5 и 7,5 МГц.

Большинство пациентов с симптомами ЯК направлялись на обследование в ГНЦ Колопроктологии после исключения инфекционного генеза диареи в инфекционных больницах. В связи с этим обязательным исследованием у всех больных являлся только анализ кала на содержание токсина *Cl.difficile*, а посев кала для исключения бактериальных патогенов дизентерийной группы выполнялся только у пациентов с острым течением ЯК или после пребывания в южных регионах и странах.

Микробиологические исследования для исключения кишечных инфекций выполнялись в лаборатории микробиологии с группой иммунологических исследований (руководитель – к.м.н. Корнева Т.К). Для обнаружения бактерий родов *Shigella*, *Salmonella* и *Campylobacter* в кале использовались наборы питательных сред, включая SS-агар, агар Левина, агар Энда и селенитовый бульон. Идентификация культур при выявлении роста на селективных средах проводилась на биохимических системах API 20E (Биомерье, Франция) и при помощи бактериологического анализатора Micro Scan "Walk-Away 40" (Siemens Healthcare Diagnostics, США-Германия). Культивирование проводилось при 37°C в течение 48 часов. Затем после переноса культуры на селенитовый бульон и культивирования в течение 24 ч при той же температуре культура переносилась на вышеуказанный набор сред. Высевание на питательные среды проводилось в разведении 1:10<sup>3</sup>-1:10<sup>5</sup>. Для обнаружения кампилобактерий также использовался специальный кампилобактерагар в тех же разведениях. Посевы инкубировались в термостате при 37°C в течение 48 часов в специальных пакетах для микроаэрофилов (Genbac Microanaero, производитель – Биомерье, Франция) со специальной газовой смесью. Биохимическая идентификация кампилобактерий производилась на системе API 20E. Представителей рода *Yersinia* высевали на специальный агар Himedia (Himedia Laboratories, Индия) с добавками, стимулирующими бактериальный рост. Инкубация проводилась при 37°C в течение 48 часов. Идентификация выполнялась при помощи системы Micro Scan "Walk-Away 40" при разведении 1:10<sup>3</sup>-1:10<sup>5</sup>. Наличие токсинов *Clostridium difficile* (A и B) в фекальной суспензии определяли методом ИФА при помощи тест-системы производства Veda-lab (Франция).

## 2.4. ПОКАЗАТЕЛИ, АНАЛИЗИРУЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Для определения факторов, влияющих на эффективность внутривенных ГКС и инфликсимаба, в группах больных, ответивших и не ответивших на указанные виды лечения, были сопоставлены следующие демографические, клинические и лабораторные показатели:

1. Пол пациента;
2. Возраст на момент дебюта ЯК;
3. Возраст на момент анализируемой тяжелой атаки ЯК;
4. Длительность анамнеза ЯК на момент анализируемой тяжелой атаки;
5. Характер течения заболевания;
6. Индекс массы тела на момент тяжелой атаки;
7. Степень снижения массы тела к моменту госпитализации;
8. Частота стула с кровью за 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 сутки внутривенной гормональной терапии.
9. Полный и сокращенный индекс активности ЯК (ИАЯКО**ошибка! Источник ссылки не найден.**) перед началом и на 7 день внутривенной гормональной терапии, перед началом терапии инфликсимабом, а также перед вторым и третьим введениями;
10. Наличие клинической ремиссии (частота стула не более 3 раз в сутки, отсутствие примеси крови) к моменту 2-ого и 3-его введений инфликсимаба;
11. Наличие лихорадки на момент начала внутривенной гормональной и биологической терапии;
12. Уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, альбумина, общего белка, фибриногена и скорость оседания эритроцитов перед началом и на 6-8 сутки внутривенной гормональной терапии, а также на момент начала биологической терапии.
13. Протяженность поражения толстой кишки по данным эндоскопического исследования перед началом внутривенной гормональной терапии;

14. Эндоскопическая активность ЯК перед началом внутривенной гормональной терапии, определяемая по шкале Schroeder.

Для целей исследования был выделен отдельный показатель, описывающий степень поражения слизистой оболочки толстой кишки – наличие обширных язвенных дефектов. Наличие данного признака констатировалось при определении циркулярных глубоких язвенных дефектов видимой слизистой оболочки (Рисунок 3).



**Рисунок 3.** Обширные язвенные дефекты слизистой оболочки толстой кишки (Больной Д., история болезни 80/2013)

## **2.5. ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ АТАКИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

Всем пациентам в течение не менее чем 7 суток проводилась интенсивная внутривенная терапия включавшая введение преднизолона из расчета 2 мг/кг массы тела (болюсно, по  $\frac{1}{4}$  суточной дозы 4 раза в сутки), метронидазола 1,5 г (по 500 мг 3 раза в сутки внутривенно капельно), глюкозо-солевых растворов, свежемороженой плазмы, раствора альбумина и эритроцитарной массы (при

уровне гемоглобина менее 90 г/л). Для профилактики осложнений гормональной терапии внутрь больные получали омепразол в среднесуточной дозе, а также препараты кальция и витамина D.

У 43 пациентов (31%) с отсутствием ответа на внутривенную гормональную терапию проводилась биологическая терапия препаратом моноклональных антител к фактору некроза опухоли-альфа – инфликсимабом. Все пациенты перед началом биологической терапии проходили скрининг на туберкулезную инфекцию, включавший обзорную рентгенографию органов грудной клетки, а также кожную туберкулиновую пробу Манту или Диаскинтест, представляющий собой внутрикожную пробу с рекомбинантным белком туберкулезных микобактерий ESAT6/CFP10. Анализы выполнялись на базе Московского городского научно-практического центра по борьбе с туберкулезом и на базе туберкулезного диспансера №13 г.Москвы.

Внутривенные введения инфликсимаба осуществлялись в дозе 5 мг/кг массы тела. Ни у одного из изученных пациентов доза инфликсимаба не корректировалась. После первой инфузии последующие введения индукционного курса выполнялись через 2 и 6 недель. При наличии ответа на терапию больным в течение не менее чем 1 года проводилось поддерживающее лечение с введениями инфликсимаба (5 мг/кг массы тела) каждые 8 недель. Среди 43 больных, получавших биологическую терапию инфликсимабом, 16 больных (37%) в течение года поддерживающей терапии принимали азатиоприн из расчета 2 мг/кг массы тела, остальным пациентам азатиоприн не назначался. Еще у 2 пациентов (5%), проходивших биологическую терапию, азатиоприн в течение года был отменен в связи с нежелательными реакциями.

## **2.6. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ**

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.1. Первым этапом обработки данных являлся однофакторный анализ, в ходе которого анамнестические, клинические, лабораторные и

эндоскопические показатели сопоставлялись в группах пациентов с ответом на глюкокортикостероиды/ инфликсимаб и без такового. Количественные показатели (например, уровень гемоглобина, частота стула) перед анализом проверялись на нормальность визуально при помощи диаграммы распределения. В неочевидных случаях использовался критерий Шапиро-Уилка. Нормально распределенные показатели сопоставлялись при помощи критерия Стьюдента, в качестве непараметрического аналога применялся тест Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей применялись двусторонний  $\chi^2$  критерий Пирсона и двусторонний тест Фишера. Различия признавались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

Показатели, статистически значимо различавшиеся в подгруппах по данным однофакторного анализа, были введены в процедуру логистической регрессии. В ходе данного анализа методами статистики определяется зависимость вероятности того или иного исхода (в данном случае, колэктомии/ неэффективности глюкокортикостероидов или инфликсимаба) от ряда параметров – независимых предикторов (переменных). С этой целью создается уравнение вида:

$$\text{logit}(p) = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k, \text{ где:}$$

- $\text{logit}(p)$  представляет собой предсказанную оценку вероятности попадания больного в ту или иную группу (например, в группу гормонорезистентных больных):  $\text{logit}(p) = \ln(p/(1-p))$ , где  $p$  – шанс попасть в одну из двух сравниваемых групп;
- $x_1, x_2 \dots x_n$  – независимые переменные (предикторы), например, уровень альбумина или пол пациента;
- $a$  – константа («пересечение»);
- $b_1, b_2 \dots b_n$  – коэффициенты логистической регрессии, отражающие степень влияния отдельных предикторов на вероятность попадания пациента в ту или иную группу.

Выполнялась логистическая регрессия с пошаговым включением предикторов по методу максимального правдоподобия. В ходе данной процедуры

предикторы по одному включаются в модель, а их ценность для прогноза оценивается на основании снижения показателя  $-2\log p$  (отношения правдоподобия), отражающего, насколько точно регрессионная модель согласуется со всеми независимыми переменными (значимое снижение отношения правдоподобия свидетельствует о существенном влиянии включенного в модель предиктора).

Для каждого из предикторов неэффективности ГКС или инфликсимаба для расчета чувствительности и специфичности строились четырехпольные таблицы сопряженности (Таблица 11).

**Таблица 11.** Четырехпольная таблица сопряженности.

| Модель                | Фактически                          |   |
|-----------------------|-------------------------------------|---|
|                       | Положительный исход<br>(колэктомия) | Отрицательный исход<br>(нет колэктомии) |
| Наличие предиктора    | ИП                                  | ЛП                                      |
| Отсутствие предиктора | ЛО                                  | ИО                                      |

В данной таблице:

ИП (истинно положительные случаи) – верно классифицированные положительные примеры (то есть пациенты с наличием предиктора колэктомии и действительно прооперированные);

ИО (истинно отрицательные случаи) – верно классифицированные отрицательные примеры (то есть пациенты без предикторов колэктомии и не прооперированные);

ЛО (ложно отрицательные случаи) – положительные примеры, классифицированные как отрицательные или «ошибка I рода» (то есть пациенты без предикторов колэктомии, но в действительности прооперированные);

ЛП (ложно положительные случаи) – отрицательные примеры, классифицированные как положительные или «ошибка II рода» (то есть пациенты с предикторами колэктомии, не прооперированные в действительности).

Для оценки прогностической ценности того или иного предиктора рассчитывались чувствительность, специфичность и предсказательная ценности положительного и отрицательного результата, представляющие собой:

Чувствительность – доля пациентов с заданным исходом, точно идентифицированные при помощи предиктора –  $ИП / (ИП+ЛО)$  (например, отношение оперированных пациентов с наличием предиктора ко всем оперированным больным).

Специфичность – доля пациентов без заданного исхода, точно идентифицированные при помощи предиктора –  $ИО / (ИО+ЛП)$  (например, отношение неоперированных пациентов без предиктора ко всем неоперированным больным).

Предсказательная ценность положительного результата (наличия признака) – доля пациентов с наличием предиктора, достигшие заданного исхода (т.е. доля оперированных больных среди всех пациентов с наличием предиктора) –  $ИП / (ИП+ЛП)$ . Следует отметить, что именно этот показатель является числовым выражением риска того или иного исхода (например, колэктомии) при наличии предиктора (например, гипоальбуминемии).

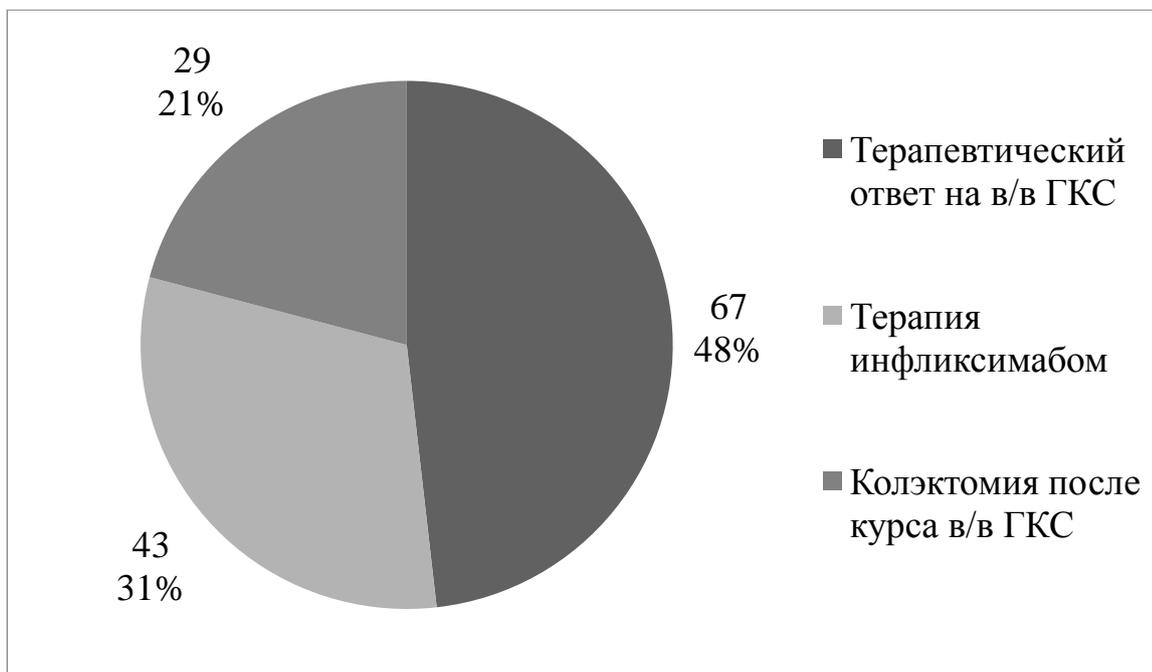
Для определения пороговых уровней количественных показателей, оптимальных для прогноза того или иного исхода лечения, выполнялось построение ROC-кривой (receiver-operator characteristic), демонстрирующей зависимость числа истинно положительных случаев от числа ложно отрицательных случаев классификации на основании предикторов. В качестве порогового значения количественного предиктора (например, частоты стула) выбирался тот, для которого площадь под ROC-кривой оказывалась наибольшей, поскольку такая кривая соответствует оптимальному сочетанию чувствительности и специфичности предиктора.

После определения пороговых значений количественных предикторов процедура логистической регрессии выполнялась вновь – с использованием только бинарных (качественных переменных), например, с введением в модель предиктора «Уровень альбумина менее 30 г/л» (а не абсолютной концентрации альбумина). При этом в зависимости от мощности предикторов (т.е. коэффициента регрессии) для каждого из них устанавливался пропорциональный балл. Сумма балльных оценок каждого из предикторов была представлена в виде прогностического индекса, для каждого значения которого были определены специфичность, чувствительность и предсказательная ценность положительного результата.

## **ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

### **3.1. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИВЕННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ**

Из 139 пациентов, включенных в исследование, удовлетворительный клинический ответ на терапию внутривенным преднизолоном был получен у 67 пациентов. У 72 больных (51,8%) была констатирована гормональная резистентность, в связи с чем 43 из них была начата биологическая терапия инфликсимабом (30%), а 29 пациентам – выполнена колэктомия (21%). Невозможность проведения биологической терапии у большинства из этих 29 пациентов была обусловлена нарастающей тяжестью заболевания. Так у 2 больных на 4-ые и 5-ые сутки было констатировано кишечное кровотечение, а еще у 2 пациентов на 2-ые и 4-ые сутки была выявлена токсическая дилатация толстой кишки, что послужило показанием к экстренной колэктомии. Еще у двух пациентов операция была выполнена на 7-ые и 12-ые сутки внутривенной гормональной терапии в связи с появлением перитонеальных симптомов и подозрением на перфорацию ободочной кишки. Из 29 прооперированных больных у 1 пациента была получена положительная туберкулиновая проба (проба Манту), что послужило противопоказанием к проведению биологической терапии, 1 пациент отказался от предложенной ему биологической терапии, а еще у 2 пациентов инфликсимаб не применялся по организационным причинам (отсутствие квоты на проведение биологической терапии). Наконец, у 4 больных оперативное вмешательство без предварительного проведения биологической терапии было обусловлено сопутствующими состояниями: у 1 пациента на фоне выраженных метаболических нарушений возникла пневмония, у 2 – декомпенсация сахарного диабета и у 1 – декомпенсация артериальной гипертензии. У остальных 15 больных применение инфликсимаба было признано лечащими врачами нецелесообразным в связи с прогрессирующим нарастанием симптоматики ЯК (Рисунок 4).



**Рисунок 4.** Эффективность внутривенной терапии преднизолоном у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита.

Средняя продолжительность лечения в/в ГКС составила 8,7 суток (от 3 до 25 дней). При установлении удовлетворительного терапевтического ответа на гормональную терапию пациенты переводились на прием преднизолона внутрь по схеме снижения с подключением соответствующей поддерживающей терапии (азатиоприн, 6-меркаптопурин или препараты 5-аминосалициловой кислоты).

### **3.2. ОПТИМАЛЬНАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ВНУТРИВЕННОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

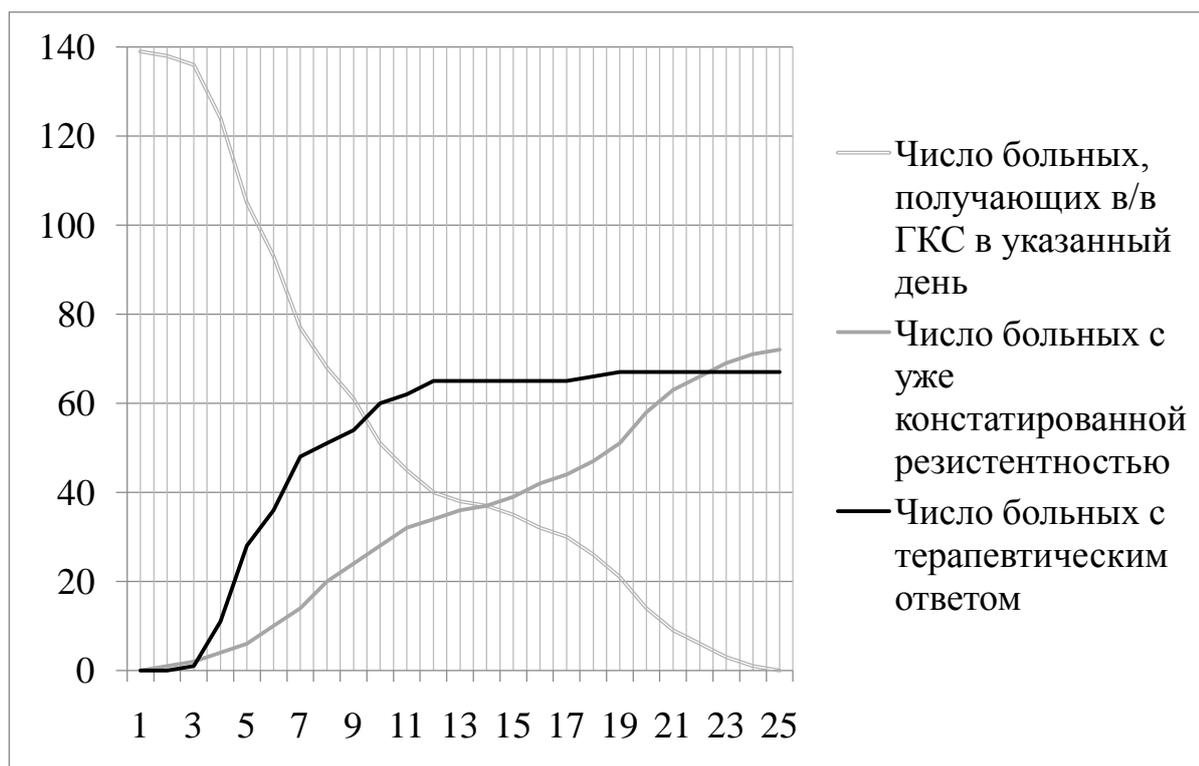
Проведен анализ результатов гормональной терапии внутривенным преднизолоном в зависимости от ее продолжительности у 139 пациентов с тяжелой атакой ЯК (Таблица 12).

**Таблица 12.** Зависимость исхода лечения от продолжительности терапии в/в преднизолоном.

| День | Число больных, получающих в/в ГКС в указанный день | Число больных с констатированной резистентностью к указанному дню | Число больных с терапевтическим ответом к указанному дню | Доля пациентов с ответом на терапию к указанному дню от общего числа ответивших |
|------|--|---|--|---|
| 1    | 139  | 0   | 0  | 0   |
| 2    | 138  | 1   | 0  | 0   |
| 3    | 136  | 2   | 1  | 1,5   |
| 4    | 124  | 4   | 11   | 16,4  |
| 5    | 105  | 6   | 28   | 41,8  |
| 6    | 93   | 10  | 36   | 53,7  |
| 7    | 77   | 14  | 48   | 71,6  |
| 8    | 68   | 20  | 51   | 76,1  |
| 9    | 61   | 24  | 54   | 80,6  |
| 10   | 51   | 28  | 60   | 89,6  |
| 11   | 45   | 32  | 62   | <b>92,5</b>   |
| 12   | 40   | 34  | 65   | 97,0  |
| 13   | 38   | 36  | 65   | 97,0  |
| 14   | 37   | 37  | 65   | 97,0  |
| 15   | 35   | 39  | 65   | 97,0  |
| 16   | 32   | 42  | 65   | 97,0  |
| 17   | 30   | 44  | 65   | 97,0  |
| 18   | 26   | 47  | 66   | 98,5  |
| 19   | 21   | 51  | 67   | 100   |
| 20   | 14   | 58  | 67   | 100   |
| 21   | 9  | 63  | 67   | 100   |
| 22   | 6  | 66  | 67   | 100   |
| 23   | 3  | 69  | 67   | 100   |

| <b>День</b> | <b>Число больных, получающих в/в ГКС в указанный день</b> | <b>Число больных с констатированной резистентностью к указанному дню</b> | <b>Число больных с терапевтическим ответом к указанному дню</b> | <b>Доля пациентов с ответом на терапию к указанному дню от общего числа ответивших</b> |
|-------------|---|--|---|--|
| 24          | 1   | 71   | 67  | 100  |
| 25          | 0   | 72   | 67  | 100  |

При этом нами установлено, что число пациентов, успешно достигших терапевтического ответа (избежавших операции или биологической терапии) плавно нарастает в первые 10-12 дней, после чего существенно не увеличивается (см. «плато» на Рисунке 5): у 92,5% из пациентов, у которых был в итоге констатирован терапевтический ответ, он был достигнут уже к 11 суткам терапии в/в преднизолоном, а у 97% - к 12 суткам.



**Рисунок 5.** Динамика развития терапевтического ответа и гормональной резистентности у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита.

Для определения срока, после которого продолжение внутривенной гормональной терапии при отсутствии ответа становится нецелесообразным, была проведена биномиальная логистическая регрессия с длительностью терапии в качестве независимой переменной (предиктора) и исходом (резистентность/ответ) в качестве классифицирующего показателя. По результатам регрессии наиболее эффективная классификация пациентов в зависимости от исхода достигалась при выборе длительности 10 суток в качестве пороговой. Анализ чувствительности и специфичности такого порогового значения проводился путем построения ROC-кривой, площадь под которой составила 0,736, что соответствует хорошему качеству прогноза.

Таким образом, продолжение внутривенной гормональной терапии более 10 суток не приводит к значимому увеличению шансов на терапевтический ответ, а потому должна считаться нецелесообразной.

### 3.3. ПРЕДИКТОРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

#### 3.3.1. Однофакторный анализ предикторов резистентности к глюкокортикостероидам

Группы пациентов с терапевтическим ответом на терапию в/в ГКС и с резистентностью к этой терапии (пациенты, направленные на колэктомию или получившие инфликсимаб) были сопоставлены по ряду клинических, анамнестических, лабораторных и эндоскопических признаков.

В качестве возможных предикторов ответа на терапию в/в преднизолоном рассматривались следующие демографические показатели: возраст на момент дебюта язвенного колита, возраст на момент поступления, длительность заболевания к моменту поступления, а также пол пациента (Таблица 13).

**Таблица 13.** Демографические показатели – предикторы неэффективности глюкокортикостероидов

| Показатели  | Среднее значение показателя<br>или доля (%) больных с<br>наличием признака |                                   | Значение Р |
|---|--|-----------------------------------|------------|
|   | Терапия<br>эффективна<br>(n=67)  | Терапия<br>неэффективна<br>(n=72) |            |
| Возраст к моменту<br>первой атаки<br>язвенного колита (лет) | 29,6   | 31,7                              | 0,189      |
| Возраст на момент   | 31,6   | 32,9                              | 0,411      |

|  |       |       |       |
|--|-------|-------|-------|
| тяжелой атаки (лет)  |       |       |       |
| Длительность<br>заболевания к моменту<br>тяжелой атаки (лет) | 9,4   | 11,6  | 0,366 |
| Мужской пол  | 43,3% | 50,0% | 0,616 |

Как следует из однофакторного анализа, ни один из демографических показателей не влияет на вероятность гормональной резистентности.

Вместе с тем, сопоставление групп по ряду клинических признаков показало, что уже с 5-ых суток внутривенной гормональной терапии группы статистически значимо различаются по частоте стула (3,7 и 6,8,  $p=0,048$ ), и эти различия нарастают по мере продолжения стероидной терапии. Закономерно пациенты с гормональной резистентностью имеют, в среднем, более высокую оценку по ИАЯК через неделю после начала лечения: 2,8 в группе ответивших и 5,8 в группе резистентных ( $p=0,014$ ). Еще одним предиктором отсутствия ответа на внутривенную гормональную терапию стало наличие повышенной температуры тела ( $>37,5^{\circ}\text{C}$ ) как при поступлении, так и на 7 сутки лечения внутривенным преднизолоном (Таблица 14).

**Таблица 14.** Клинические показатели – предикторы неэффективности глюкокортикостероидов

| Показатели   | Среднее значение показателя<br>или доля (%) больных с<br>наличием признака |                                   | Значение P |
|--|--|-----------------------------------|------------|
|  | Терапия<br>эффективна<br>(n=67)  | Терапия<br>неэффективна<br>(n=72) |            |
| Индекс массы тела<br>(кг/м <sup>2</sup> )                                | 20,3   | 19,5                              | 0,084      |
| Значение ИАЯК при<br>поступлении   | 8,9  | 9,8                               | 0,113      |
| Частота дефекаций с<br>кровью перед<br>назначением в/в<br>стероидов      | 8,1  | 9,9                               | 0,126      |
| Частота дефекаций с<br>кровью за 1-ые сутки<br>терапии в/в<br>стероидами | 6,9  | 8,7                               | 0,106      |
| Частота дефекаций с<br>кровью за 2-ые сутки<br>терапии в/в<br>стероидами | 6,7  | 7,9                               | 0,109      |
| Частота дефекаций с<br>кровью за 3-и сутки<br>терапии в/в<br>стероидами  | 5,6  | 7,1                               | 0,091      |
| Частота дефекаций с  | 5,1  | 6,6                               | 0,068      |

|  |       |       |       |
|--|-------|-------|-------|
| кровью за 4-ые сутки<br>терапии в/в<br>стероидами                        |       |       |       |
| Частота дефекаций с<br>кровью за 5-ые сутки<br>терапии в/в<br>стероидами | 3,7   | 6,8   | 0,048 |
| Частота дефекаций с<br>кровью за 6-ые сутки<br>терапии в/в<br>стероидами | 2,9   | 6,9   | 0,021 |
| Частота дефекаций с<br>кровью за 7-ые сутки<br>терапии в/в<br>стероидами | 2,8   | 6,1   | <0,01 |
| Значение<br>сокращенного ИАЯК<br>за 7-ые сутки терапии<br>в/в стероидами | 2,8   | 5,8   | 0,014 |
| Острое течение<br>(первая атака)   | 38,8% | 31,9% | 0,712 |
| Прием системных ГКС<br>в анамнезе  | 35,8% | 41,7% | 0,086 |
| Повышенная<br>температура тела<br>(>37.5°C) при<br>поступлении           | 32,8% | 40,3% | 0,036 |
| Повышенная<br>температура тела   | 7,5%  | 22,2% | 0,041 |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| ( $>37.5^{\circ}\text{C}$ ) за 7-ые сутки<br>терапии в/в<br>стероидами |  |  |  |
|--|--|--|--|

Проведя сравнительный анализ различных лабораторных показателей, мы установили, что уровень сывороточного альбумина, в среднем, был выше в группе пациентов с терапевтическим ответом на внутривенное введение преднизолона, по сравнению с больными, резистентными к лечению (39,8 г/л и 35,5 г/л;  $p = 0,038$ ). Прочие лабораторные показатели статистически значимо не различались в подгруппах пациентов (Таблица 15).

**Таблица 15.** Лабораторные показатели – предикторы неэффективности глюкокортикостероидов.

| Показатели  | Среднее значение показателя     |                                   | Значение P |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|------------|
|   | Терапия<br>эффективна<br>(n=67) | Терапия<br>неэффективна<br>(n=72) |            |
| Уровень гемоглобина<br>(г/л) при поступлении        | 103,2                           | 96,1                              | 0,090      |
| Уровень альбумина<br>(г/л) при поступлении          | 39,8                            | 35,5                              | 0,038      |
| Уровень общего белка<br>(г/л) при поступлении       | 67,8                            | 63,8                              | 0,611      |
| СОЭ (мм/ч) при<br>поступлении                       | 29,1                            | 24,5                              | 0,278      |
| Число лейкоцитов<br>( $10^9$ /л) при<br>поступлении | 12,0                            | 11,1                              | 0,362      |
| Уровень фибриногена<br>(г/л) при поступлении        | 5,1                             | 4,7                               | 0,347      |

|  |       |       |       |
|--|-------|-------|-------|
| Уровень гемоглобина (г/л) на 6-8-ые сутки терапии в/в стероидами     | 113,7 | 100,2 | 0,711 |
| Уровень альбумина (г/л) на 6-8-ые сутки терапии в/в стероидами       | 39,7  | 36,4  | 0,596 |
| Уровень общего белка (г/л) на 6-8-ые сутки терапии в/в стероидами    | 68,1  | 62,4  | 0,514 |
| СОЭ (мм/ч) на 6-8-ые сутки терапии в/в стероидами                    | 14,2  | 19,9  | 0,448 |
| Число лейкоцитов ( $10^9$ /л) на 6-8-ые сутки терапии в/в стероидами | 9,1   | 8,6   | 0,291 |
| Уровень фибриногена (г/л) на 6-8-ые сутки терапии в/в стероидами     | 3,2   | 3,3   | 0,828 |

Проведен сравнительный анализ прогностической значимости различных эндоскопических признаков, нами установлено, что обширные циркулярные язвенные дефекты слизистой оболочки толстой кишки почти в 3 раза чаще встречались у больных с гормональной резистентностью по сравнению с пациентами, реагирующими на внутривенное введение преднизолона (31,9% и

13,4%,  $p < 0,01$ ) (Таблица 16). Другие эндоскопические признаки встречались с одинаковой частотой.

**Таблица 16.** Эндоскопические показатели - предикторы неэффективности глюкокортикостероидов.

| Показатели   | Среднее значение показателя<br>или доля (%) больных с<br>наличием признака |                                   | Значение P |
|--|--|-----------------------------------|------------|
|  | Терапия<br>эффективна<br>(n=67)  | Терапия<br>неэффективна<br>(n=72) |            |
| Значение индекса<br>эндоскопической<br>активности Schroeder                  | 2,1  | 2,4                               | 0,493      |
| Наличие обширных<br>язвенных дефектов<br>слизистой оболочки<br>толстой кишки | 13,4%  | 31,9%                             | <0,01      |
| Тотальное поражение<br>толстой кишки   | 70,1%  | 68,1%                             | 0,199      |

### 3.3.2. Многофакторный анализ предикторов резистентности к внутривенным глюкокортикостероидам

Показатели, различавшиеся в группах пациентов, резистентных и ответивших на терапию внутривенным преднизолоном (т.н. «предикторы»), были введены в процедуру бинарной логистической регрессии для определения предикторов резистентности с наибольшей предсказательной ценностью (Таблица 17). Показатели частоты дефекаций на разные сутки у одного и того же пациента, очевидно, взаимозависимы, что затрудняет проведение регрессии. В связи с этим был применен алгоритм с пошаговым включением в модель показателя «частота

стула», начиная с 1 суток и заканчивая 7 сутками, чтобы выявить расхождения групп по этому параметру на максимально раннем этапе лечения внутривенными стероидами.

**Таблица 17.** Многофакторный анализ предикторов гормональной резистентности.

| Показатели                              | Предикторы   |   |  |
|---|--------------|---|--|
|   | Пере-сечение | Частота стула с кровью в течение 5-ых суток | Повышенная температура тела на 7 сутки (>37,5°C) |
| Оценка параметра                        | 1,233        | 0,997                                       | 0,912  |
| Станд. ошибка                           | 0,314        | 0,158                                       | 0,433  |
| $\chi^2$ Вальда                         | 16,870       | 6,741                                       | 7,162  |
| Уровень значимости                      | 0,003        | 0,009                                       | 0,039  |
| Отношение шансов (ОШ)                   | -            | 3,827                                       | 3,255  |
| 95% ДИ для ОШ                           | -            | (1,79-7,85)                                 | (1,51-6,87)                                      |
| $\chi^2$ для модели – 19,481, p=0,00188 |              |   |  |

К значимым предикторам гормональной резистентности на фоне терапии внутривенным преднизолоном по результатам регрессии были отнесены два показателя – частота стула в течение 5-ых суток, а также повышенная температура тела на 7 сутки (>37,5°C). Регрессионная модель с достаточной точностью определила влияние отдельных предикторов на исход лечения (резистентность или ее отсутствие): значение p для показателя  $\chi^2$ , отражающего достоверность модели, оказался существенно ниже 0,05.

Пороговое значение частоты стула с кровью, наиболее точно классифицирующее группы (т.е. позволяющее наиболее точно прогнозировать

резистентность к терапии) было определено при помощи биномиальной логистической регрессии. Наиболее эффективная классификация пациентов в зависимости от исхода достигалась при выборе критерия «частота стула более 5 за 5 сутки внутривенной гормональной терапии» в качестве порогового. Анализ чувствительности и специфичности такого порогового значения проводился путем построения ROC-кривой, площадь под которой составила 0,814, что соответствует высокому качеству прогноза.

Изучив специфичность, чувствительность и предсказательную значимость наличия или отсутствия предикторов, мы установили, что пациенты с частотой стула с кровью более 5 за 5 сутки внутривенной терапии преднизолоном имеют 74,3% риск гормональной резистентности (Таблица 18). Если у пациента к 7 суткам терапии внутривенным преднизолоном сохраняется температура тела выше 37,5°C, риск резистентности также приближается к 70% (69,2%). Сочетание этих двух прогностических факторов с высокой специфичностью и чувствительностью указывает на 86,1% риск неэффективности дальнейшей внутривенной гормональной терапии.

**Таблица 18.** Прогностическая значимость предикторов гормональной резистентности при тяжелой атаке язвенного колита.

| Показатели  | Предикторы                                |  |                            |
|---|---|--|----------------------------|
|   | Частота стула с кровью более 5 за 5 сутки | Повышенная температура тела на 6 сутки (>37,5°C) | Сочетание двух предикторов |
| Чувствительность  | 80,4%                                     | 73,5%  | 84,7%                      |
| Специфичность   | 75,4%                                     | 89,1%  | 92,3%                      |
| ПЦПР  | 74,3%                                     | 69,2%  | 86,1%                      |
| ПЦПР = предсказательная ценность положительного результата (= риск резистентности при наличии предиктора) |   |  |                            |

## **ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНФЛИКСИМАБА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

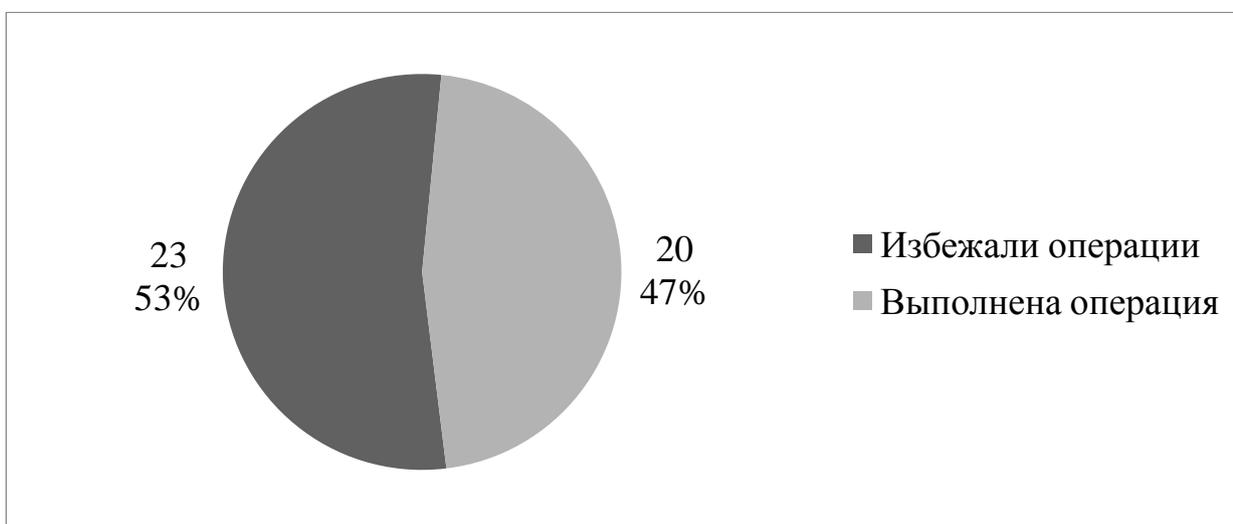
### **1.1. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНФЛИКСИМАБА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

В общей сложности, колэктомия в течение года была выполнена у 20 больных, получавших инфликсимаб (20/43; 46%). Из них 11 человек были прооперированы до завершения индукционного курса, 5 пациентов – сразу после третьего введения, а еще 4 больных – в течение года после начала биологической терапии (в период поддерживающего лечения). Двум из 11 больных, которым оперативное вмешательство выполнено до завершения индукционного курса инфликсимаба, была произведена экстренная операция в связи с нарастанием выделения крови со стулом (диагностировано кишечное кровотечение) на, соответственно, 5-ые сутки после первой инфузии и 3-ие сутки после второй инфузии). Еще у 1 больного в связи с появлением перитонеальных симптомов и подозрением на перфорацию ободочной кишки на 3-ие сутки после первого введения инфликсимаба также было выполнено экстренное оперативное вмешательство. Остальным пациентам операция выполнялась по срочным показаниям или в плановом порядке в связи с отсутствием динамики или нарастанием клинических проявлений ЯК.

Серьезные нежелательные явления, приведшие к прекращению антицитокиновой терапии были отмечены у 3 (6,4%) пациентов: в 1 наблюдении – крупозная пневмония с абсцедированием и экссудативным плевритом, в 1 – генерализованная ЦМВ-инфекция и в 1 – инфильтративный туберкулез верхней доли легкого, потребовавший выполнения клиновидной резекции верхней доли легкого по поводу туберкуломы. Эти пациенты были включены в итоговый анализ эффективности инфликсимаба. Все три пациента в связи с развитием обострения ЯК на фоне отмены ИФМ были прооперированы.

Таким образом, избежать оперативного лечения удалось у 54% пациентов (23/43).

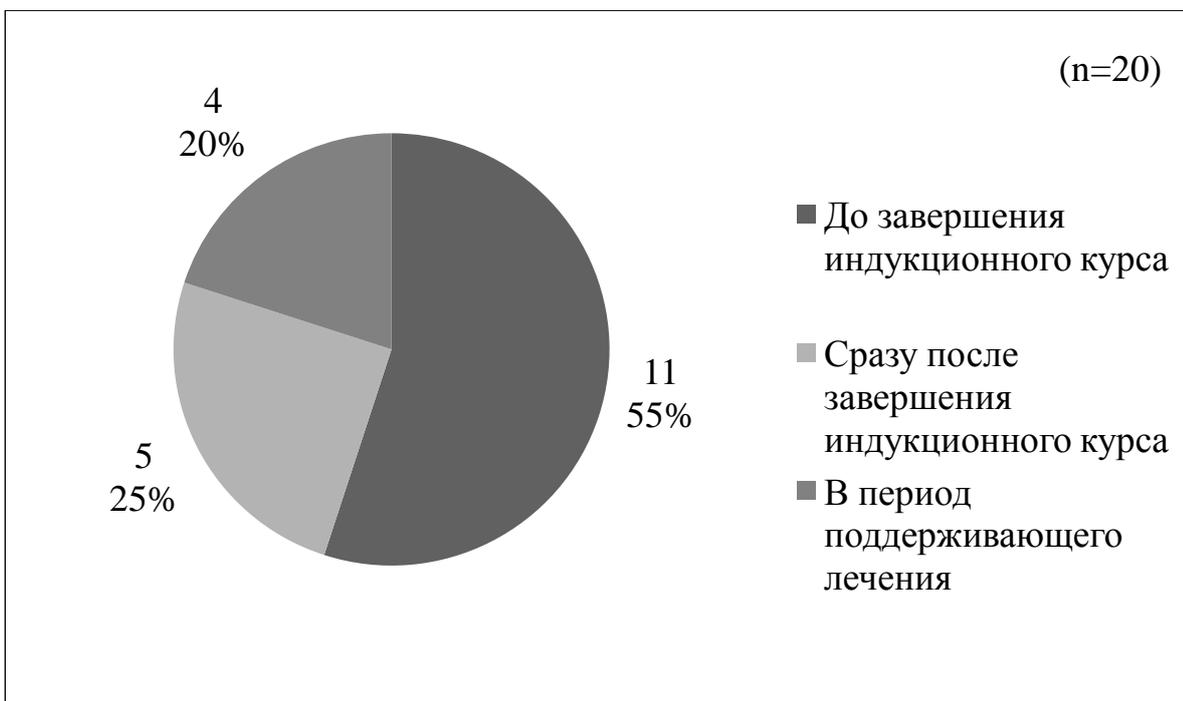
Среди пациентов, избежавших колэктомии, стойкой клинической ремиссии (отсутствия обострений в течение года после начала биологической терапии) удалось добиться у 14 пациентов, то есть у 33% от общего числа больных, получавших инфликсимаб. У остальных пациентов (6 человек), избежавших операции, отмечались легкие обострения, купированные очередным введением инфликсимаба и/или при помощи местной терапии, не потребовавшие назначения системных стероидов. Всем пациентам, в том числе и прооперированным (до операции), в течение года проводилась поддерживающая терапия с введениями препарата каждые 8 недель (Рисунки 6, 7, 8).



**Рисунок 6.** Частота колэктомии на фоне биологической терапии у больных тяжелой гормонорезистентной атакой язвенного колита.



**Рисунок 7.** Течение ЯК у пациентов, избежавших колэктомии на фоне годовой биологической терапии.



**Рисунок 8.** Сроки проведения хирургического лечения у больных, подвергшихся колэктомии на фоне биологической терапии.

## 1.2. ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНФЛИКСИМАБА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОЙ АТАКЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

### 1.2.1. Однофакторный анализ предикторов колэктомии

Группы пациентов, оперированных или избежавших колэктомии в течение года после начала биологической терапии, были сопоставлены по ряду клинических, анамнестических, лабораторных и эндоскопических признаков.

В качестве демографических показателей, потенциально прогнозирующих вероятность колэктомии рассматривались возраст на момент дебюта ЯК, на момент начала биологической терапии, длительность заболевания к моменту начала биологической терапии, а также пол пациента (Таблица 19).

**Таблица 19.** Демографические показатели – предикторы колэктомии на фоне биологической терапии.

| Показатели  | Среднее значение показателя или доля (%) больных с наличием признака |                      | Значение P |
|---|--|----------------------|------------|
|   | Нет операции (n=23)  | Есть операция (n=20) |            |
| Возраст к моменту первой атаки язвенного колита (лет) | 29,1   | 30,3                 | 0,631      |
| Возраст к 1-ому введению инфликсимаба (лет)           | 33,6   | 32,4                 | 0,495      |
| Длительность заболевания к 1-ому введению             | 4,5  | 2,8                  | 0,114      |

|                    |     |     |       |
|--------------------|-----|-----|-------|
| инфликсимаба (лет) |     |     |       |
| Мужской пол        | 48% | 45% | 0,791 |

Средний возраст больных на момент первой атаки язвенного колита не оказывал влияния на риск колэктомии в течение года после начала биологической терапии, составив 29,1 лет в группе неоперированных пациентов и 30,3 среди оперированных больных ( $p=0,631$ ). Также в группах больных, подвергшихся колэктомии и избежавших хирургического лечения, статистически значимо не различались возраст на момент первой инфузии инфликсимаба (33,6 лет против 32,4 лет, соответственно;  $p=0,495$ ) и длительность анамнеза язвенного колита на момент начала биологической терапии (4,5 против 2,8, соответственно;  $p=0,114$ ). Доля мужчин составила 48% среди неоперированных больных и 45% среди оперированных пациентов и также статистически значимо не различалась в указанных группах ( $p=0,791$ ). Таким образом, ни один из изученных демографических показателей не оказывает влияния на риск колэктомии у гормонорезистентных пациентов, получающих терапию инфликсимабом.

Клиническими показателями, анализировавшимися в качестве потенциальных предикторов колэктомии, являлись: характер течения, индекс массы тела, наличие лихорадки, частота дефекаций и значение полного и сокращенного индекса DAI (Таблица 20), оценивавшиеся перед курсом внутривенных ГКС, а также перед 1-ой, 2-ой и 3-ей инфузией инфликсимаба. Кроме того, к моменту 2-ой и 3-ей инфузии инфликсимаба оценивалось наличие клинической ремиссии, определявшейся как сокращение частоты стула до 3 раз в сутки и менее и исчезновение примеси крови (Таблица 20).

**Таблица 20.** Клинические показатели – предикторы колэктомии на фоне биологической терапии.

| Показатели  | Среднее значение показателя<br>или доля (%) больных с<br>наличием признака |                         | Значение P |
|---|--|-------------------------|------------|
|   | Нет операции<br>(n=23)   | Есть операция<br>(n=20) |            |
| Индекс массы тела<br>(кг/м <sup>2</sup> )                 | 23,3   | 19,4                    | 0,042      |
| Частота дефекаций<br>перед курсом в/в<br>стероидов        | 9,5  | 10,6                    | 0,315      |
| Значение ИАЯК перед<br>курсом в\в стероидов               | 9,6  | 10,1                    | 0,840      |
| Изменение ИАЯК за<br>период в/в терапии<br>стероидами     | 1,4  | 1,3                     | 0,236      |
| Частота дефекаций<br>перед 1-ым введением<br>инфликсимаба | 5,6  | 6,3                     | 0,390      |
| Значение ИАЯК перед<br>1-ым введением<br>инфликсимаба     | 8,3  | 10,2                    | 0,031      |
| Частота дефекаций<br>перед 2-ым введением<br>инфликсимаба | 3,1  | 4,9                     | 0,034      |
| Значение<br>сокращенного ИАЯК<br>перед 2-ым введением     | 3,4  | 5,1                     | 0,017      |

|   |       |       |       |
|---|-------|-------|-------|
| инфликсимаба  |       |       |       |
| Частота дефекаций перед 3-им введением инфликсимаба                         | 2,2   | 3,5   | 0,402 |
| Значение сокращенного ИАЯК перед 3-им введением инфликсимаба                | 1,6   | 4,2   | <0,01 |
| Острое течение (первая атака)   | 26,1% | 45,0% | 0,033 |
| Наличие лихорадки перед курсом в/в ГКС                                      | 26,1% | 25,0% | 0,741 |
| Наличие клинической ремиссии перед 2-ым введением инфликсимаба              | 30,4% | 20,0% | 0,802 |
| Сохраняющаяся повышенная температура тела перед 2-ым введением инфликсимаба | 8,7%  | 15,0% | 0,469 |
| Отсутствие клинической ремиссии перед 3-им введением инфликсимаба           | 17,4% | 95,0% | <0,01 |

Как видно, статистически значимым оказались различия индекса массы тела, составившего, в среднем, 23,3 в группе неоперированных больных и 19,4 – в группе перенесших колэктомию ( $p=0,042$ ). Степень выраженности клинических

симптомов при поступлении (т.е. до начала терапии в/в ГКС) не влияла на эффективность инфликсимаба. В то же время, клиническая активность после неэффективного курса гормональной терапии, определяемая при помощи ИАЯК, различалась в подгруппах больных. Средний ИАЯК у избежавших колэктомии пациентов и у оперированных больных составил, соответственно, 8,3 и 10,2 балла ( $p=0,031$ ). Значимыми оказались и различия сокращенного ИАЯК перед 2-ым введением инфликсимаба (3,4 против 5,1 балла, соответственно;  $p=0,017$ ), что, вероятно, обусловлено статистически значимыми различиями в ключевом компоненте этого индекса – частоты стула (средняя частота дефекаций составила 3,4 против 5,1, соответственно;  $p=0,034$ ). Отличие групп пациентов по сокращенному ИАЯК на фоне индукционного курса нарастало: к моменту 3-его введения ИФМ средний индекс составил 1,6 в группе неоперированных пациентов и 4,2 у оперированных больных ( $p<0,01$ ). Среди качественных показателей значимо различалась доля пациентов с острой (первой) атакой ЯК, составившая 26% у больных, избежавших операции, и 45% среди оперированных пациентов ( $p=0,033$ ). Ключевым фактором, отличающим оперированных пациентов от больных, избежавших операции на фоне биологической терапии, стало отсутствие клинической ремиссии к моменту завершающего (3-его) введения ИФМ в рамках индукционного курса ( $p<0,01$ ).

При сопоставлении доли больных с различной степенью потери массы тела статистически значимые различия получены не были ( $p=0,113$ ) (Таблица 21).

**Таблица 21.** Степень потери массы тела у оперированных пациентов и больных, избежавших операции на фоне биологической терапии.

| Степень потери массы тела | Оперированы (n=23)<br>(доля пациентов) | Не оперированы (n=20)<br>(доля пациентов) |
|---------------------------|--|---|
| Менее 5 кг                | 8/23 (34,8%)                           | 7/20 (35,0%)                              |
| От 5 до 10 кг             | 10/23 (43,5%)                          | 8/20 (40,0%)                              |
| Более 10 кг               | 5/23 (21,7%)                           | 5/20 (25,0%)                              |
| $P=0,113$                 |  |   |

В группах оперированных и неоперированных больных также были сопоставлены следующие лабораторные показатели, оценивавшиеся на момент начала биологической терапии: уровень гемоглобина, альбумина, общего белка сыворотки, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), число лейкоцитов и уровень фибриногена (Таблица 22).

**Таблица 22.** Лабораторные показатели – предикторы колэктомии на фоне биологической терапии.

| Показатели                              | Среднее значение показателя |                         | Значение Р |
|---|-----------------------------|-------------------------|------------|
|   | Нет операции<br>(n=23)      | Есть операция<br>(n=20) |            |
| Уровень гемоглобина<br>(г/л)            | 119,2                       | 89,2                    | 0,045      |
| Уровень альбумина<br>(г/л)              | 34,1                        | 24,2                    | 0,012      |
| Уровень общего белка<br>(г/л)           | 62,3                        | 61,4                    | 0,670      |
| СОЭ (мм/ч)                              | 21,7                        | 25,6                    | 0,841      |
| Число лейкоцитов<br>( $\times 10^9$ /л) | 9,4                         | 11,2                    | 0,501      |
| Уровень фибриногена<br>(г/л)            | 4,6                         | 4,5                     | 0,448      |

Оперированным больным соответствовал, в среднем, меньший уровень гемоглобина – 89,2 г/л, по сравнению с неоперированными пациентами (119,2 г/л;  $p=0,045$ ). Еще в большей степени группы различались по среднему сывороточному уровню альбумина – 34,1 г/л против 24,2 г/л у пациентов, избежавших и не

избежавших операции ( $p=0,012$ ). Другие лабораторные показатели не влияли на риск колэктомии на фоне биологической терапии.

По результатам эндоскопического исследования группы больных, подвергшихся колэктомии и избежавших хирургического вмешательства, были сопоставлены по значению индекса эндоскопической активности язвенного колита Schroeder, протяженности поражения, а также в зависимости от наличия глубоких язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки (Таблица 23).

**Таблица 23.** Эндоскопические показатели – предикторы колэктомии на фоне биологической терапии.

| Показатели   | Среднее значение показателя<br>или доля (%) больных с<br>наличием признака |                         | Значение P |
|--|--|-------------------------|------------|
|  | Нет операции<br>(n=23)   | Есть операция<br>(n=20) |            |
| Значение индекса<br>эндоскопической<br>активности Schroeder                  | 2,2  | 2,4                     | 0,304      |
| Наличие обширных<br>язвенных дефектов<br>слизистой оболочки<br>толстой кишки | 17,4%  | 60,0%                   | <0,01      |
| Тотальное поражение<br>толстой кишки   | 78,3%  | 85,0%                   | 0,117      |

Единственным эндоскопическим показателем, влияющим на риск колэктомии на фоне биологической терапии, оказалось наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки, которые в 3 раза чаще обнаруживались у пациентов, которым потребовалась колэктомия, чем у неоперированных больных (17% против 60%, соответственно;  $p<0,01$ ).

Таким образом, к потенциальным предикторам колэктомии в течение года после начала биологической терапии были отнесены следующие показатели:

1. Острое течение ЯК (первая атака);
2. Индекс массы тела на момент поступления;
3. Наличие глубоких язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки перед началом биологической терапии;
4. Значение индекса DAI перед первым введением ИФМ;
5. Уровень гемоглобина перед первым введением ИФМ;
6. Уровень альбумина перед первым введением ИФМ;
7. Частота дефекацией перед вторым введением ИФМ;
8. Значение сокращенного индекса DAI перед вторым введением ИФМ;
9. Значение сокращенного индекса DAI перед третьим введением ИФМ
10. Отсутствие клинической ремиссии к моменту третьего введения ИФМ;

## 1.2.2. Многофакторный анализ предикторов колэктомии на фоне биологической терапии

Показатели, статистически значимо различающиеся в группах оперированных и неоперированных пациентов (т.н. «предикторы») были проанализированы при помощи метода логистической регрессии (Таблица 24).

**Таблица 24.** Многофакторный анализ предикторов колэктомии на фоне биологической терапии.

| Показатели                              | Предикторы   |                   |   |  |
|---|--------------|-------------------|---|--|
|   | Пере-сечение | Уровень альбумина | Наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки | Отсутствие клинической ремиссии к 3-ему введению ИФМ |
| Оценка параметра                        | -1,944       | 0,533             | 2,349   | 1,127  |
| Станд. ошибка                           | 0,621        | 0,712             | 0,384   | 0,602  |
| $\chi^2$ Вальда                         | 12,315       | 4,181             | 7,315   | 6,267  |
| Уровень значимости                      | 0,0005       | 0,0415            | 0,0034  | 0,0156   |
| Отношение шансов (ОШ)                   | -            | 1,942             | 5,122   | 3,619  |
| 95% ДИ для ОШ                           | -            | (1,04-4,85)       | (1,91-15,36)  | (1,74-8,86)  |
| $\chi^2$ для модели – 28,156, p=0,00036 |              |                   |   |  |

При пошаговом отборе значимых предикторов колэктомии на фоне терапии ИФМ только три показателя были включены в модель с приемлемым уровнем

значимости ( $<0,05$ ) – уровень альбумина, наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки и отсутствие клинической ремиссии к 3-ему введению ИФМ. Модель признана адекватно описывающей влияние отдельных предикторов на исход лечения (колэктомия или отсутствие колэктомии): о чем свидетельствует высокий уровень значимости показателя  $\chi^2$ , который проверяет гипотезу о нулевом значении оценки параметра для всех предикторов (т.е. гипотезу о том, что ни один из предикторов не влияет на исход лечения).

Поскольку, расчет риска колэктомии на основании абсолютного значения уровня альбумина при помощи уравнения регрессии трудновыполним на практике, был определен пороговый уровень альбумина, в наибольшей степени влияющий на риск колэктомии. С этой целью для каждого порогового значения альбумина были определены его специфичность и чувствительность при предсказании колэктомии, которые отражает кривая операционных характеристик (ROC-кривая). Как правило, чем больше площадь под кривой ROC, тем выше прогностическая ценность того или иного показателя (Таблица 25).

**Таблица 25.** Сравнение прогностической ценности различных пороговых уровней альбумина.

| Порог отсечки | Площадь под кривой операционных характеристик (ROC) |
|---------------|---|
| 20 г/л        | 0,52  |
| 25 г/л        | 0,65  |
| 30 г/л        | 0,71  |
| 35 г/л        | 0,53  |

Как видно, оптимальным соотношением специфичность/чувствительность, а значит и наибольшей прогностической ценностью, обладает пороговый уровень альбумина 30 г/л.

Была проведена повторная логистическая регрессия, включившая в модель только бинарные (т.е. качественные) переменные: наличие обширных язвенных

дефектов слизистой оболочки толстой кишки, отсутствие клинической ремиссии к третьему введению ИФМ и гипоальбуминемия ниже 30 г/л (а не абсолютный уровень альбумина). Результаты представлены в Таблице 26.

**Таблица 26.** Многофакторный анализ предикторов колэктомии на фоне биологической терапии с включением бинарных переменных.

| Предиктор                               | Пере-<br>сечение | Гипо-<br>альбуминемия<br>менее 30 г/л | Наличие<br>обширных<br>язвенных<br>дефектов<br>слизистой<br>оболочки толстой<br>кишки | Отсутствие<br>клинической<br>ремиссии к 3-ему<br>введению ИФМ |
|---|------------------|---------------------------------------|---|---|
| Оценка<br>параметра                     | -2,667           | 0,509                                 | 2,631   | 1,527   |
| Станд.<br>ошибка                        | 0,435            | 0,517                                 | 0,392   | 0,588   |
| $\chi^2$ Вальда                         | 14,898           | 5,181                                 | 9,785   | 8,224   |
| Уровень<br>значимости                   | 0,0002           | 0,0127                                | 0,0048  | 0,0079  |
| Отношение<br>шансов<br>(ОШ)             | -                | 2,101                                 | 4,613   | 3,281   |
| 95% ДИ для<br>ОШ                        | -                | (1,12-5,25)                           | (1,98-17,29)  | (1,52-9,56)   |
| $\chi^2$ для модели – 24,699, p=0,00027 |                  |                                       |   |   |

Как следует из показателя «оценка параметра» вклад каждого из предикторов в повышение риска колэктомии неодинаков и для трех включенных предикторов -

гипоальбуминемии, наличия обширных язвенных дефектов и отсутствия клинической ремиссии к 3-ему введению ИФМ – приблизительно соотносится как 1 к 5 к 3. Такое соотношение позволяет дать каждому из предикторов соответствующую балльную оценку, соответственно, в 1, 5 и 3 балла.

Для каждого включенного пациента был определен данный балльный прогностический индекс, а затем для каждого возможного значения индекса были рассчитаны показатели его прогностической значимости: специфичность, чувствительность и предсказательная ценность положительного и отрицательного результата (Таблица 27).

**Таблица 27.** Эффективность применения прогностического индекса для предсказания вероятности колэктомии на фоне биологической терапии.

| Значение индекса (I)   | 0     | 1     | 3     | 4     | 5     | 6     | 8     | 9    |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| Чувствительность   | 100%  | 91,7% | 91,7% | 83,3% | 58,3% | 58,3% | 58,3% | 50%  |
| Специфичность  | 44,4% | 61,1% | 61,1% | 72,2% | 88,9% | 88,9% | 94,4% | 100% |
| ПЦПР   | 32,0% | 47,9% | 53,8% | 66,7% | 79,5% | 81,2% | 87,5% | 100% |
| ПЦПР = предсказательная ценность положительного результата (= риск колэктомии при заданном значении индекса) |       |       |       |       |       |       |       |      |

Интерпретировать полученные данные следует следующим образом. Среди оперированных больных 91,7% имели индекс 3 и выше (чувствительность 91,7% для I-3), но лишь у 58,3% индекс был 8 и выше (чувствительность 58,3% для I-8). Среди неоперированных пациентов у 61,1% индекс был меньше 3 (специфичность 61,1% для I-3), а индекс менее 8 был у 94,4% (специфичность 94,4% для I-8).

Наибольший интерес представляет анализ предсказательной ценности индекса. Так при значении индекса 3 вероятность колэктомии в выборке составляла

53,8% больных (ПЦПР для I-3 и выше), а при значении 8 достигала 87,5%. Повышение риска колэктомии с увеличением значения индекса иллюстрирует Рисунок 9.



**Рисунок 9.** Зависимость риска колэктомии на фоне биологической терапии от значения прогностического индекса.

### 1.2.3. Однофакторный анализ предикторов стойкой клинической ремиссии

Число факторов, позволяющих прогнозировать развитие стойкой (годовой) клинической ремиссии на фоне биологической терапии, оказалось не столь велико, как число предикторов колэктомии.

Сопоставление групп по возрасту к моменту дебюта ЯК, к началу биологической терапии, а также по длительности анамнеза ЯК не выявило какие-либо значимые предикторы долгосрочной клинической ремиссии. Пол пациента также не влиял на частоту стойкой ремиссии на фоне биологической терапии (Таблица 28).

**Таблица 28.** Демографические показатели – предикторы стойкой клинической ремиссии.

| Показатели  | Среднее значение показателя<br>или доля (%) больных с<br>наличием признака |                                   | Значение P |
|---|--|-----------------------------------|------------|
|   | Стойкая<br>ремиссия<br>(n=14)  | Нет стойкой<br>ремиссии<br>(n=29) |            |
| Возраст к моменту<br>первой атаки язвенного<br>колита (лет)           | 27,5   | 25,6                              | 0,544      |
| Возраст к 1-ому<br>введению<br>инфликсимаба (лет)                     | 32,5   | 33,6                              | 0,519      |
| Длительность<br>заболевания к 1-ому<br>введению<br>инфликсимаба (лет) | 4,9  | 3,2                               | 0,346      |
| Мужской пол   | 50,0%  | 44,8%                             | 0,609      |

Представленный в Таблице 29 анализ клинических показателей выявил пять параметров, влияющих на вероятность достижения стойкой годовой ремиссии на фоне биологической терапии. Индекс массы тела при поступлении в стационар в группе пациентов со стойкой ремиссией составил, в среднем, 22,5 кг/м<sup>2</sup>, что существенно выше, чем у пациентов, не достигших устойчивого ответа на инфликсимаб (18,6; p=0,032). Кроме того, группы различались по значению полного и сокращенного индекса DAI перед первым, вторым и третьим введениями ИФМ (3,4 против 4,9; 3,1 против 5,6; 1,3 против 4,3, соответственно). У пациентам со стойкой ремиссией в течение года терапии ИФМ также отмечалась близкая к

нормальной частота стула перед второй инфузией инфликсимаба (3,4), по сравнению с 4,9 у пациентов без устойчивой ремиссии ( $p=0,031$ ). Наконец, на годовой исход биологической терапии существенно влияло наличие или отсутствие клинической ремиссии к моменту третьей инфузии ИФМ ( $p=0,022$ ).

**Таблица 29.** Клинические показатели – предикторы стойкой клинической ремиссии.

| Показатели  | Среднее значение показателя<br>или доля (%) больных с<br>наличием признака |                                   | Значение P |
|---|--|-----------------------------------|------------|
|   | Стойкая<br>ремиссия<br>(n=14)  | Нет стойкой<br>ремиссии<br>(n=29) |            |
| Индекс массы тела<br>(кг/м <sup>2</sup> )                 | 22,5   | 18,6                              | 0,032      |
| Частота дефекаций<br>перед курсом в/в<br>стероидов        | 7,7  | 8,2                               | 0,369      |
| Изменение ИАЯК за<br>период в/в терапии<br>стероидами     | 1,3  | 1,1                               | 0,613      |
| Значение ИАЯК перед<br>курсом в/в стероидов               | 9,3  | 9,7                               | 0,191      |
| Частота дефекаций<br>перед 1-ым введением<br>инфликсимаба | 5,3  | 6,2                               | 0,486      |
| Значение ИАЯК перед<br>1-ым введением<br>инфликсимаба     | 8,7  | 11,0                              | 0,616      |

|   |       |       |       |
|---|-------|-------|-------|
| Частота дефекаций перед 2-ым введением инфликсимаба                         | 3,4   | 4,9   | 0,031 |
| Значение сокращенного ИАЯК перед 2-ым введением инфликсимаба                | 3,1   | 5,6   | <0,01 |
| Частота дефекаций перед 3-им введением инфликсимаба                         | 2,0   | 3,9   | 0,299 |
| Значение сокращенного ИАЯК перед 3-им введением инфликсимаба                | 1,3   | 4,3   | <0,01 |
| Острое течение (первая атака)   | 35,7% | 34,5% | 0,855 |
| Наличие лихорадки перед курсом в/в ГКС                                      | 28,6% | 24,1% | 0,603 |
| Наличие клинической ремиссии перед 2-ым введением инфликсимаба              | 35,7% | 20,7% | 0,518 |
| Сохраняющаяся повышенная температура тела перед 2-ым введением инфликсимаба | 11,8% | 10,3% | 0,277 |
| Отсутствие клинической ремиссии   | 28,6% | 65,5% | 0,022 |

|                                   |  |  |  |
|-----------------------------------|--|--|--|
| перед 3-им введением инфликсимаба |  |  |  |
|-----------------------------------|--|--|--|

Из числа проанализированных лабораторных показателей только исходная концентрация гемоглобина оказывала существенное влияние на вероятность стойкой клинической ремиссии в течение года биологической терапии (121,4 г/л против 93,5 г/л). Различия остальных показателей были статистически незначимы (Таблица 30).

**Таблица 30.** Лабораторные показатели – предикторы стойкой клинической ремиссии.

| Показатели                    | Среднее значение показателя или доля (%) больных с наличием признака |                             | Значение P |
|-------------------------------|--|-----------------------------|------------|
|                               | Стойкая ремиссия (n=14)  | Нет стойкой ремиссии (n=29) |            |
| Уровень гемоглобина (г/л)     | 121,4  | 93,5                        | 0,019      |
| Уровень альбумина (г/л)       | 35,70  | 31,50                       | 0,370      |
| Уровень общего белка (г/л)    | 60,2   | 62,8                        | 0,196      |
| СОЭ (мм/ч)                    | 18,1   | 22,4                        | 0,578      |
| Число лейкоцитов ( $10^9/л$ ) | 9,64   | 11,3                        | 0,862      |
| Уровень фибриногена (г/л)     | 4,4  | 4,9                         | 0,144      |

Как и при прогнозировании колэктомии на фоне биологической терапии, единственным параметром, оцениваемым при эндоскопическом исследовании, влияющим на вероятность стойкой клинической ремиссии, оказалось наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки. Доля пациентов с этим неблагоприятным прогностическим признаком составила 14% среди лиц со стойкой ремиссией и 48% среди пациентов, не достигших стабильного ответа на ИФМ (Таблица 31).

**Таблица 31.** Эндоскопические показатели – предикторы стойкой клинической ремиссии.

| Показатели   | Среднее значение показателя<br>или доля (%) больных с<br>наличием признака |                                   | Значение P |
|--|--|-----------------------------------|------------|
|  | Стойкая<br>ремиссия<br>(n=14)  | Нет стойкой<br>ремиссии<br>(n=29) |            |
| Значение индекса<br>эндоскопической<br>активности Schroeder                  | 2,1  | 2,6                               | 0,794      |
| Наличие обширных<br>язвенных дефектов<br>слизистой оболочки<br>толстой кишки | 14,3%  | 48,3%                             | 0,037      |
| Тотальное поражение<br>толстой кишки   | 78,6%  | 82,8%                             | 0,151      |

Таким образом, к показателям, потенциально предсказывающим отсутствие стойкой ремиссии в течение года, были отнесены следующие показатели:

1. Индекс массы тела на момент поступления;

2. Наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки;
3. Значение ИАЯК перед первым введением ИФМ;
4. Уровень гемоглобина перед первым введением;
5. Частота дефекаций перед вторым введением ИФМ;
6. Значение сокращенного ИАЯК перед вторым введением ИФМ;
7. Значение сокращенного ИАЯК перед третьим введением ИФМ;
8. Отсутствие клинической ремиссии перед третьим введением ИФМ;

#### **1.2.4. Многофакторный анализ предикторов колэктомии**

Определить факторы, прогнозирующие стойкую годовую клиническую ремиссию на фоне поддерживающей терапии инфликсимабом в ходе проведенной логистической регрессии не удалось: ни один из рассматривавшихся предикторов не оказывал статистически значимого влияния на вероятность такого исхода терапии, что не позволило составить уравнение логистической регрессии с необходимым уровнем значимости ( $p < 0,05$ ).

#### **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ, пациентка Д., 23 лет**

Проиллюстрировать применение полученных результатов на практике позволяет случай пациентки Д., 23 лет (история болезни 150/2012), поступившей в ФГБУ ГНЦК Минздрава России 18 января 2012 г с жалобами на схваткообразные боли в нижних отделах живота, преимущественно по утрам, частый жидкий стул до 6 раз в сутки, с примесями крови и слизи; болезненные позывы на дефекацию до 4 раз в сутки; постоянно повышенную температуру тела до 37,5-38°C, потерю в весе 7 кг за 3 недели, отсутствие аппетита.

Симптомы ЯК у пациентки впервые появились с 27.12.2011 г., когда на фоне ОРВИ стул участился до 6 раз в сутки, стал жидким, появились спастические боли в животе. 29.12.2011 г. Больная отметила появление в стуле примеси крови, стул участился до 10 раз в сутки. Пациентка обратилась к терапевту по месту

жительства, состояние было расценено как пищевая токсикоинфекция, рекомендован прием нолицина. На фоне проводимой терапии уменьшилась интенсивность болей, однако, жидкий стул с кровью сохранялся. 02.01.2012 г. пациентка отметила повышение температуры до 39° С. Участковым терапевтом было рекомендовано заменить терапию на гентамицин в/м, однако эффекта получено не было. В связи с сохраняющейся температурной реакцией, а также учащённым стулом, бригадой СМП была доставлена в инфекционную больницу с подозрением на дизентерию.

До получения результатов исследования стула на кишечные патогены проводилось лечение ципрофлоксацином – без эффекта. Анализы кала на сальмонеллы, шигеллы, кампилобактерии, энтеропатогенную кишечную палочку и токсин клостридий отрицательный. 11.01.2012 года была выполнена колоноскопия, при которой была выявлена картина ЯК выраженной активности. 12.01.2012 пациентка была переведена в 15 ГКБ, где с 13.01.2012 начала получать системную гормональную терапию (преднизолон 150 мг внутривенно), кромогликат натрия, сульфасалазин 4 г в виде ректальной капельницы. На фоне проводимого лечения температура тела снизилась до субфебрильных значений, однако, частый жидкий стул с кровью сохранялся. Пациентке рекомендована госпитализация в ФГБУ «ГНЦК» Минздрава России.

При поступлении в ГНЦК 18 января 2012 года состояние оценено как среднетяжелое. Пациентка правильного телосложения, пониженного питания. Рост – 160 см, вес – 45 кг,  $t = 37,8^{\circ}\text{C}$ . Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные, сухие. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная система без особенностей. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Дыхание проводится во все отделы. Перкуторно ясный легочный звук с коробочным оттенком. ЧД=16 в мин. Область сердца не изменена. Границы относительной тупости в пределах нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет (аускультация проводилась в положении лёжа). ЧСС=Ps= 96 ударов в мин, АД=100/65 мм.рт.ст. Язык влажный, обильно обложен желтоватым налетом. Живот не

вздут, мягкий, чувствительный при пальпации в левой подвздошной области, безболезненный в остальных отделах. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень по краю реберной дуги, безболезненная при пальпации. Селезенка не пальпируется. При поколачивании по правой рёберной дуге отмечает болезненность. Симптом поколачивания поясничной области отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание в норме, дизурических расстройств нет. Неврологический статус без особенностей, больная в сознании, контактна, ориентирована в пространстве и времени. Острой очаговой симптоматики нет. Периаанальная область не изменена. При пальцевом исследовании тонус сфинктера удовлетворительный. На высоте пальца без особенностей.

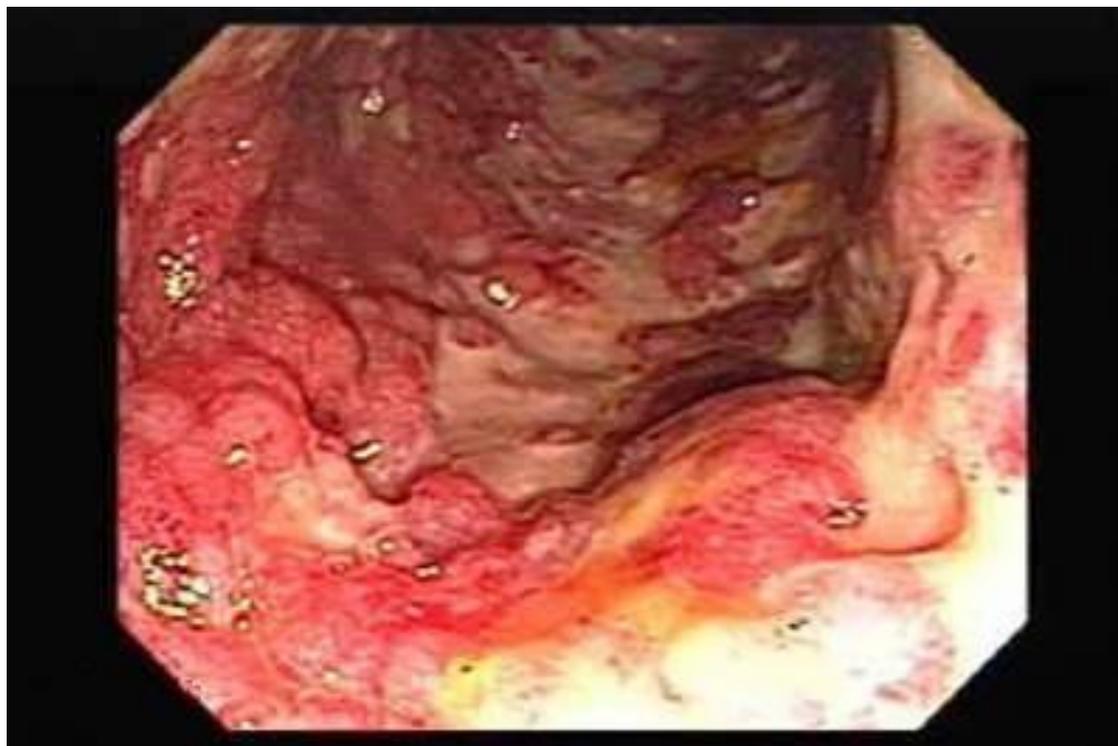
При анализе крови: Нв 86 г/л, эритроциты  $3,3 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $6,5 \times 10^9/л$ , палочкоядерные 4%, сегментоядерные 75%, лимфоциты 16%, моноциты 5%, СОЭ 33 мм/ч, общий белок 55; альбумин 22 г/л, общий билирубин 8,1 мкмоль/л (прямой 2,4); холестерин 2,5 ммоль/л, мочевины 3,1 ммоль/л, креатинин 40; АЛТ 35 ЕД/Л; АСТ 23 ЕД /Л. Сахар крови 3,7 ммоль/л.  $K_{\text{плазмы}}$ - 4,0 ммоль\л,  $Na_{\text{плазмы}}$ - 136,4 ммоль\л. Анализ мочи: плотный 1020, цвет соломенно-желтый, белок - отсутствует, глюкоза отсутствует, лейкоциты – единичные в поле зрения, эритроциты отсутствуют.

В день поступления пациентке выполнены инструментальные исследования. При УЗИ брюшной полости и малого таза: Печень не увеличена, толщина правой доли по средне-ключичной линии - 10.7см. Контур ровный, структура однородная, средней эхогенности. Портальная вена не расширена – 10 мм. Внутрпеченочные желчные протоки не расширены. Определяются 3 печеночные вены Д 5мм. Желчный пузырь сократился (пила воду), размерами 48x11мм, в полости его конкрементов нет, стенки 2 контурные, утолщены. Общий желчный проток не визуализируется. Поджелудочная железа не увеличена, толщина головки - 14мм, тела - 10мм, хвоста - 20мм. Контур ровный, структура однородная, по эхогенности немного превосходит печеночную. Селезенка не увеличена, площадь ее 19.2кв.см., контур ровный, структура однородная. Селезеночная вена не расширена. Почки расположены типично, при дыхании подвижны. Правая почка размерами

103x52мм, контур ровный, ЧЛС не расширена, паренхима не истончена-14мм. Левая почка размерами 90x45мм, контур ровный, ЧЛС не расширена, паренхима не истончена-15мм. В обеих почках определяется кортикомедуллярная дифференцировка, пирамидки не расширены, конкременты в почках не определяются. При исследовании органов малого таза определяется недостаточно наполненный мочевого пузырь с ровными стенками, в полости его патологические образования не выявляются. По этой причине осмотреть органы малого таза не представляется возможным. Осмотрен кишечник. Ободочная кишка не расширена, гаустры сглажены, стенка утолщена за счет слизисто-подслизистого слоев, в просвете неоднородное жидкое содержимое. Ширина слепой кишки 38 мм, стенка утолщена до 6мм, в подслизистом слое выявляются гиперэхогенные включения. Восходящая кишка шириной 40 мм, стенка утолщена до 4-5 мм, поперечная ободочная кишка шириной 44 мм, стенка утолщена до 3 мм, слои кишечной стенки дифференцируются не на всем протяжении, нисходящая кишка шириной -23 мм, стенка утолщена до 5 мм, в подслизистом слое выявляются гиперэхогенные включения. Сигмовидная кишка удлинена, определяется, и в правой половине живота, ширина ее 27мм, стенка утолщена до 4 мм, в дистальной части до-5мм, слои кишечной стенки дифференцируются не на всем протяжении. При доплерографии в энергетическом режиме определяется повышенная патологическая васкуляризация в сигмовидной кишке, в других отделах - средняя. Стенка терминального отдела подвздошной кишки утолщена до 4мм, более выражен подслизистый слой, при доплерографии в энергетическом режиме патологическая васкуляризация не определяется. Стенка остальных сегментов подвздошной кишки и тощей кишки не утолщена. Тонкая кишка не расширена, в дистальных отделах в просвете жидкость.

Без подготовки кишки пероральными препаратами выполнена колоноскопия: Эндоскоп (педиатрический) проведен в проксимальную треть сигмовидной кишки на 36 см, далее проведение колоноскопа прекращено из-за болезненности, выраженности воспалительного процесса. Просвет осмотренных отделов толстой кишки умеренно сужен, вплоть до верхнего края зубчатой линии представлен

обширными участками "лысой слизистой" (60% осмотренной кишки) и островками гиперемированной с мелкими геморрагиями и эрозиями слизистой в виде сливающихся глыбок-псевдополипов (40% осмотренной кишки), спонтанная и контактная ранимость выражена умеренно (Рисунок 10).



**Рисунок 10.** Эндоскопическая картина поражения сигмовидной кишки (Пациентка Д., 23 года, история болезни 150/2012).

С момента госпитализации в ГНЦК 18 января 2012 г (на 5-ый день внутривенной гормональной терапии) пациентке была продолжена терапия внутривенным преднизолоном в дозе 2 мг/кг, метронидазолом в/в 1,5 г/сут., пефлоксацином 800 мг/сут, глюкозо-солевыми растворами.

На фоне лечения динамики клинических симптомов не отмечено. На 7-ые сутки внутривенной гормональной терапии у пациентки сохранялся жидкий стул с кровью до 9 раз в сутки, а также эпизоды повышения температуры тела до субфебрильных значений.

Был определен индивидуальный риск гормональной резистентности. Как видно, пациентка поступила в клинику на 5-ые сутки внутривенной гормональной

терапии, при этом частота дефекаций с кровью превышала 5 раз в сутки, а также сохранялась субфебрильная температура тела. С учетом этих данных, риск неэффективности дальнейшей гормональной терапии составил 86,1%.

Проведен консилиум с целью определения тактики дальнейшего лечения. В качестве альтернативы хирургическому лечению рассматривалось проведение индукционного курса биологической терапии препаратом инфликсимаб в дозе 5 мг/кг. Оценено наличие факторов риска неэффективности инфликсимаба. У пациентки имеется выраженная гипоальбуминемия (1 балл), обширные язвенные дефекты слизистой оболочки толстой кишки (5 баллов). Суммарное значение прогностического индекса «6 баллов» указывает на 81,2% риск неэффективности инфликсимаба.

Учитывая потенциальную неэффективность консервативной терапии, высокий риск развития кишечных осложнений ЖК, пациентке было рекомендовано хирургическое вмешательство, направленное на удаление ободочной и прямой кишки. 21.01.12 выполнена операция: колэктомия с резекцией прямой кишки, формирование J-образного тонкокишечного резервуара, наданального илеоректального анастомоза; илеостомия по Торнболлу.



**Рисунок 11.** Макропрепарат удаленной ободочной и прямой кишок (Пациентка Д, 23 года, история болезни 150/2012).

Послеоперационный период протекал гладко. Проводилась инфузионная и антибактериальная терапия. Гормональная терапия была прекращена. Илеостома функционирует нормально, заживление швов первичным натяжением. Проводилось местное лечение свечами с преднизолоном. Больная выписана на амбулаторное долечивание с рекомендациями по повторной госпитализации для закрытия илеостомы.

Через 4 месяца (24.05.12 г.) пациентке было выполнено оперативное вмешательство в объеме внутрибрюшного закрытия илеостомы. Послеоперационный период протекал без особенностей. В отделении проводилась антибактериальная, инфузионно-корректирующая терапия, ежедневные перевязки. На момент выписки частота стула составила 7 раз в сутки. Стул кашицеобразный,

без патологических примесей. Пациентка удерживает все компоненты кишечного содержимого.

Пациентка консультирована спустя 6 месяцев после закрытия илеостомы. Частота стула составляет 5-6 раз в сутки, эпизоды недержания каловых масс пациентка отрицает, сообщает о единичных эпизодах контролируемой ночной дефекации.

Приведенный пример демонстрирует научно обоснованный подход к оптимизации терапии больных тяжелой атакой ЯК, позволивший избежать нецелесообразного затягивания гормональной терапии у женщины молодого возраста, и, как следствие, предотвратить развитие осложнений терапии ГКС (сахарного диабета, остеопороза, синдрома Кушинга и т.п.). Ключевым фактором, повлиявшим на принятие решения о проведении хирургического вмешательства, а не биологической терапии, стала выраженность эндоскопических проявлений ЯК. Учитывая тот факт, что применение инфликсимаба повышает риск ранних послеоперационных осложнений, проведение заведомо неэффективной биологической терапии потенциально могло привести к осложнениям в зоне формирования тонкокишечного резервуара вследствие несостоятельности швов, что, в свою очередь, могло сделать выполнение реконструктивно-восстановительной операции невозможным.

### **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ, пациент Д., 28 лет**

Примером рационального консервативного лечения тяжелой атаки ЯК служит история заболевания пациента Д., 28 лет (история болезни 3495/2010), обратившегося в ГНЦ колопроктологии 18 августа 2010 г с жалобами на частый жидкий стул до 10 раз в сутки с обильной примесью крови, слизи, схваткообразные боли в нижних отделах живота перед дефекацией, потерю массы тела на 5 кг за 1,5 месяца.

В августе 2009 года на фоне эмоционального стресса пациент отметил появление частого жидкого стула до 5-6 раз в сутки. Спустя месяц к симптомам

присоединилось выделение крови со стулом, схваткообразные боли в животе. При колоноскопии, выполненной по месту жительства была выявлена картина левостороннего ЯК, при биопсии слизистой оболочки диагностировано хроническое неспецифическое воспаление. В течение года проводилась терапия пероральным месалазином в дозе 4 г в сутки. Была достигнута клиническая ремиссия заболевания: частота стула сократилась до 1-2 раз в сутки, примесь крови исчезла. В июне 2010 г пациент самостоятельно прекратил прием месалазина. С середины августа отметил появление и нарастание вышеописанных симптомов.

При поступлении состояние пациента оценено как среднетяжелое. Пациент астенического телосложения, удовлетворительного питания. Индекс массы тела при росте 185 см и массе тела 86 кг составил  $25,3 \text{ кг/см}^2$ . Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски и влажности. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная система без особенностей. Периферических отеков нет. Легочное дыхание везикулярное, хрипов нет, проводится во все отделы. Перкуторно выявляется ясный легочный звук с коробочным оттенком. ЧДД=18 в мин. Область сердца не изменена. Границы относительной тупости в пределах нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет (аускультация проводилась в положении лёжа). ЧСС=Ps= 100 ударов в мин, АД= 115/75 мм.рт.ст. Язык влажный, обложен белым налетом у корня. Живот не вздут, мягкий, болезненный по ходу ободочной кишки. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень по краю реберной дуги, безболезненная при пальпации. Селезенка не пальпируется. При поколачивании по правой рёберной дуге отмечает болезненность. Симптом поколачивания поясничной области отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание в норме, дизурических расстройств нет. Неврологический статус без особенностей, пациент в сознании, контактен, ориентирован в пространстве и времени. Острой очаговой симптоматики нет.

При анализе крови выявлялась легкая анемия (Hb 103 г/л), при этом иных существенных отклонений лабораторных показателей выявлено не было: эритроциты  $3,9 \times 10^{12}/\text{л}$ , лейкоциты  $9,1 \times 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные 2%, сегментоядерные 57%, лимфоциты 28%, моноциты 6%, СОЭ 28 мм/ч, общий белок

61 г/л; альбумин 39 г/л, общий билирубин 11,7 мкмоль/л (прямой 1,8); холестерин 3,1 ммоль/л, мочевины 3,6 ммоль/л, креатинин 55; АЛТ 42 ЕД/л; АСТ 36 ЕД /л. Сахар крови 5,3 ммоль/л.  $K_{\text{плазмы}}$ - 4,5 ммоль\л,  $Na_{\text{плазмы}}$ - 131,1 ммоль\л.

При обзорной рентгенографии брюшной полости данных за токсическую дилатацию или перфорацию толстой кишки не получено.

На следующий день после поступления была выполнена тотальная колоноскопия (19 августа 2010 г): аппарат проведен в купол слепой кишки: просвет во всех отделах не изменен, тонус кишки повышен. Слизистая оболочка слепой, восходящей и поперечной ободочной кишок розовая, сосудистый рисунок четкий во всех осмотренных отделах. Воспалительные изменения обнаруживаются с проксимальной трети нисходящей кишки и дистальнее. Слизистая оболочка нисходящей, сигмовидной и прямой кишки диффузно отечна и разрыхлена, содержит множественные мелкие эрозии и крипт-абсцессы, выражено контактно ранима (кровооточивость нарастает в дистальном направлении), спонтанной кровооточивости нет. Данные изменения были интерпретированы как картина левостороннего язвенного колита умеренной активности (Рисунок 12).



**Рисунок 12.** Эндоскопическая картина умеренно активного левостороннего язвенного колита у больного Д (история болезни 3040/2010).

На основании клинической картины, сочетающей высокую частоту стула с кровью, тахикардию и анемию, была констатирована тяжелая атака язвенного колита и начата терапия внутривенным преднизолоном из расчета 2 мг/кг, глюкозо-солевыми растворами, а также внутривенным препаратом железа. На фоне лечения на 6-ые сутки внутривенной терапии (23 августа 2010 г) частота стула сократилась до 6 раз в сутки, однако, обильное выделение крови (дефекация преимущественно кровью) сохранялась. Учитывая отсутствие повышенной температуры тела на основании прогностического индекса риск гормональной резистентности у данного больного был оценен как 69,2%. Учитывая повышенную вероятность неэффективности дальнейшей гормональной терапии, пациент на 7 сутки внутривенной гормональной терапии был консультирован фтизиатром, была выполнена туберкулиновая проба.

На 9-ые сутки получена отрицательная проба Манту. К 10-ым суткам клиническое состояние больного несколько улучшилось, однако, выделение крови

со стулом (в большинстве порций) и частый жидкий стул до 5 раз в сутки сохранялись. Учитывая отсутствие клинической ремиссии язвенного колита на 10 сутки терапии, риск неэффективности дальнейшего внутривенного введения ГКС был оценен как 92,5%.

Для оценки целесообразности введения инфликсимаба в качестве альтернативы хирургическому лечению был определен прогностический индекс эффективности биологической терапии. При контрольном анализе крови сывороточный уровень альбумина составил 36 г/л. При контрольной сигмоскопии, выполненной на 10 сутки пребывания в стационаре, эндоскопическая картина практически совпадала с обнаруженной ранее при тотальной колоноскопии: в прямой и сигмовидной кишке определены признаки умеренной активности язвенного колита в виде гиперемии, разрыхленности слизистой оболочки, отсутствия сосудистого рисунка, выраженной контактной ранимости. При этом циркулярные язвенные дефекты в осмотренных отделах не выявлялись.

Таким образом, на 10 сутки терапии у больного Д., 28 лет, отсутствовали значимые факторы риска неэффективности инфликсимаба (гипоальбуминемия и циркулярные язвенные дефекты слизистой оболочки толстой кишки). Прогнозируемый риск неэффективности инфликсимаба при тяжелой гормонорезистентной атаке в данном случае составляет 32%.

На основании полученных данных 30 августа 2010 г больному была выполнена инфузия инфликсимаба в дозе 400 мг (из расчета 5 мг/кг массы тела), а также продолжена терапия пероральным преднизолоном из расчета 1 мг/кг массы тела со снижением по 5 мг в неделю. В течение недели после инфузии состояние больного улучшилось: частота стула сократилась до 2-3 раз в сутки, однако сохранялись ложные позывы (до 3 раз в сутки) с кровью и слизью. 13 сентября 2010 г пациенту проведена вторая инфузия 300 мг инфликсимаба. Спустя 5 суток после введения препарата достигнута клиническая ремиссия – частота стула сократилась до 2-3 раз в день, примесь крови полностью исчезла, на фоне терапии внутривенными препаратами железа нормализовался уровень гемоглобина. Больной выписан в удовлетворительном состоянии. Амбулаторно продолжена

терапия инфликсимабом: третье введение индукционного курса выполнено 11 октября 2011 г. Дальнейшая поддерживающая терапия проводилась с введениями препарата в прежней дозе каждые 8 недель.

К концу ноября 2010 г пациент полностью прекратил прием преднизолона на фоне продолжающейся клинической ремиссии (стул оформленный, 1-2 раза в сутки, без патологических примесей). В феврале 2011 г выполнена контрольная колоноскопия (Рисунок 13): при осмотре до купола слепой кишки выявлен участок воспаленной слизистой оболочки в дистальной трети нисходящей кишки с явлениями минимальной активности язвенного колита (гиперемия, отек, отсутствие сосудистого рисунка, контактной ранимости нет). В остальных отделах признаков активного воспаления слизистой оболочки не выявлено. Учитывая отсутствие эндоскопической ремиссии к лечению был подключен пероральный азатиоприн из расчета 2 мг/кг массы тела.



**Рисунок 13.** Эндоскопическая картина минимальной воспалительной активности язвенного колита в проксимальной трети сигмовидной кишки у больного Д (история болезни 3040/2010)

Спустя год после начала биологической терапии (в октябре 2011 г) выполнена контрольная колоноскопия: аппарат проведен до купола слепой кишки. Илеоцекальный клапан плоский, ориентирован в купол слепой кишки. Устье сомкнуто, округлой формы. Просвет ободочной кишки во всех отделах не изменен, тонус нормальный, циркулярные складки обычных размеров, кишечная стенка эластична. Слизистая оболочка слепой, восходящей, поперечной ободочной, нисходящей и сигмовидной кишки розового цвета, с гладкой блестящей поверхностью. Сосудистый рисунок четкий в правых отделах. В левых отделах сосудистый рисунок перестроен. Просвет прямой кишки не изменен, стенки эластичные. Слизистая оболочка розового цвета. Сосудистый рисунок перестроен. Данные исследования интерпретированы как эндоскопическая ремиссия левостороннего язвенного колита.

Данный клинический пример позволяет оценить применение предлагаемых прогностических моделей на практике. Ранняя оценка риска гормональной резистентности уже на 6 сутки позволила прогнозировать вероятную неэффективность дальнейшей внутривенной гормональной терапии. В связи с этим удалось избежать чрезмерно длительной гормональной терапии, а пациент был своевременно направлен на консультацию фтизиатром для ускорения проведения индукционного курса инфликсимаба. Отсутствие клинической ремиссии к 10 суткам подтвердило нецелесообразность дальнейшего внутривенного введения преднизолона. В свою очередь отсутствие факторов риска неэффективности инфликсимаба позволило провести биологическую терапию, в конечном итоге приведшую не только к клинической, но к эндоскопической ремиссии заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжелая атака язвенного колита, представляющая собой потенциально жизнеугрожающее состояние, поражает преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста и является чрезвычайно социально значимой проблемой. Трудности лечения обусловлены необходимостью применения препаратов – глюкокортикостероидов или инфликсимаба, – способных, во-первых, привести к развитию тяжелых нежелательных явлений, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, оппортунистические инфекции и тромбоэмболические осложнения, а во-вторых, ухудшить результаты хирургического лечения, если к такому приходится прибегнуть в связи с неэффективностью лекарственного лечения. В то же время, проведение хирургического лечения – колэктомии – также не является полностью безопасным, поскольку повышает риск бесплодия и иных осложнений, способных привести к формированию постоянной илеостомы, что, в свою очередь, ухудшает качество жизни.

Анализ современной научной литературы демонстрирует отсутствие однозначных данных, свидетельствующих о преимуществе консервативного или хирургического метода лечения тяжелой атаки ЯК у конкретного больного. Кроме того, до сих пор не сформулированы однозначные критерии гормональной резистентности, а равно и не определена доза ГКС, достаточная для получения максимально возможного эффекта от лечения. Дозы, применяемые в России для лечения тяжелой атаки ЯК, значительно отличаются от доз, применяемых в странах Европейского союза и в США, а отсутствие единого определения гормональной резистентности не позволяет в полной мере сопоставить эффективность различных доз ГКС [Silverberg M.S., 2005, Lichtenstein G.R., 2006, Абдулхаков С.Р., 2009, Dignass A., 2012).

В научной литературе не в полной мере освещен вопрос оптимальной продолжительности гормональной терапии тяжелой атаки ЯК. Так ряд исследователей выделяют группу больных с «медленным ответом» на ГКС, у которых пролонгирование терапии более 7-10 дней позволяет избежать

хирургического лечения. В то же время, мета-анализ проведенных исследований указывает на нецелесообразность продолжения терапии ГКС после 7 суток, поскольку это не повышает вероятность добиться эффекта от гормональной терапии [Meyers S., 1987] .

Несмотря на то, что в литературе описаны многочисленные молекулярные механизмы резистентности к ГКС, применение ее генетических и серологических маркеров затруднительно в реальной клинической практике, в связи с чем рядом исследователей были разработаны простые клинические, лабораторные и эндоскопические предикторы гормональной резистентности [Han W., 2014]. Однако, изученные за рубежом клиничко-лабораторные предикторы не могут применяться для прогнозирования ответа на ГКС в отечественной популяции больных, поскольку дозы ГКС и длительность терапии за рубежом и в России существенно различаются. Имеющиеся же отечественные прогностические модели не позволяют оценить риск гормональной резистентности у конкретного больного тяжелой атакой ЯК количественно. Наконец, в современной литературе отсутствуют простые клиничко-эндоскопические критерии, позволяющие на раннем этапе лечения прогнозировать неэффективность терапии инфликсимабом у гормонорезистентных пациентов [Manosa M., 2011].

Учитывая недостаточность имеющихся научных данных, с целью оптимизации терапии больных тяжелой атакой ЯК нами было проведено настоящее исследование, включившее 139 пациентов, госпитализированных в ГНЦК по поводу тяжелой атаки ЯК. Исследование включало только пациентов с диагнозом ЯК, подтвержденный эндоскопически и гистологически, при этом в качестве эндоскопических критериев атаки ЯК использовались такие критерии как: непрерывное воспаление, ограниченное слизистой оболочкой, начинающееся в прямой кишке и распространяющееся проксимальнее, с четкой границей воспаления, контактная ранимость, отсутствие сосудистого рисунка и наличие эрозий и/или изъязвлений, а в качестве гистологических признаков, указывающих на наличие ЯК - деформация крипт, уменьшение числа бокаловидных клеток, базальный плазмоцитоз, инфильтрация собственной пластинки слизистой

оболочки, наличие крипт-абсцессов и базальных лимфоидных скоплений со спаданием воспалительной инфильтрации по мере удаления от прямой кишки.

Тяжелая атака ЯК констатировалась на основании общепринятых критериев Truelove-Witts, представляющих собой сочетание высокой частоты стула (от 6 раз в сутки и более) с признаками интоксикации в виде учащения пульса более 90 уд/мин, повышения температуры тела выше 37,8°C, наличия анемии менее 10,5 г/л, увеличения СОЭ более 30 мм/ч или увеличения уровня С-РБ выше 30 мг/л [Truelove S.C., 1978].

У пациентов, включенных в исследования были исключены инфекции *Clostridium difficile*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* и *Campylobacter*. Для получения гомогенной выборки в исследование не включались больные с признаками гормональной зависимости (т.е. с наличием терапии системными ГКС в течение 3 месяцев, предшествующих тяжелой атаке), а также пациенты, которым ранее проводились какие-либо хирургические вмешательства на толстой кишке.

Все больные получали стандартную терапию, включавшую внутривенное введение преднизолона в дозе 2 мг/кг массы тела, терапию внутривенным метронидазолом, а также инфузионную терапию, направленную на коррекцию метаболических нарушений и анемии.

Части пациентов (31%) в связи с гормональной резистентностью назначался инфликсимаб в дозе 5 мг/кг массы тела по стандартной схеме введения (индукционный курс с введениями на неделях 0, 2 и 6 с последующей поддерживающей терапией с введениями каждые 8 недель).

Мужчины составили 46,8% (65 из 139) больных, женщины – 53,2% (74 из 139). Средняя продолжительность анамнеза язвенного колита в выборке составила 11,3 лет (от 1 месяца до 34,6 лет). Возраст больных на момент тяжелой атаки колебался от 17 лет до 71 года (средний 32,4 года). Острое течение (первая атака) было констатировано у 35,3% от общего числа больных (49 пациентов), хроническое непрерывное течение – у 7,9% (11 пациентов), а хроническое рецидивирующее – у 56,8% (79 пациентов).

Всем больным было проведено комплексное обследование, включавшее обязательное проведение эндоскопического обследования (колоноскопии или сигмоскопии) для определения активности заболевания, а при необходимости – ультразвукового и рентгенологического исследований.

Для задач исследования больные были распределены на группу с неэффективностью ГКС (гормональной резистентностью,  $n=72$ ), под которой понималась потребность в проведении хирургического лечения или терапии инфликсимабом на фоне прогрессирующего ухудшения клинической картины или при развитии кишечного кровотечения, токсической дилатации или перфорации толстой кишки, и на группу больных ( $n=67$ ), у которых проведение гормональной терапии позволило избежать хирургического лечения или применения инфликсимаба.

Пациенты с гормональной резистентностью, получавшие инфликсимаб (биологическую терапию) ( $n=43$ ), в свою очередь, также распределялись по двум группам в зависимости от того, проводилась ли им колэктомия в течение года после начала биологической терапии ( $n=20$ ). Кроме того, больные, не прооперированные в течение года на поддерживающей терапии инфликсимабом, распределились по группам пациентов со стойкой клинической ремиссией (отсутствием клинически значимых проявлений язвенного колита в течение года,  $n=14$ ) и без таковой ( $n=29$ ).

Группы пациентов с гормональной резистентностью и без таковой, а также группы больных, ответивших на биологическую терапию и не получившие от нее эффекта, были сопоставлены по ряду демографических, клинических, эндоскопических и лабораторных признаков, включивших: пол, возраст на момент дебюта и на момент тяжелой атаки ЯК, длительность анамнеза, характер течения, индекс массы тела, частоту стула с кровью за 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 сутки внутривенной гормональной терапии, полный и сокращенный индекс активности язвенного колита (ИАЯК) перед началом и на 7 день внутривенной гормональной терапии, перед началом терапии инфликсимабом, а также перед вторым и третьим его введениями, наличие клинической ремиссии к моменту 2-ого и 3-его введений

инфликсимаба, наличие лихорадки на момент начала внутривенной гормональной и биологической терапии, уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, альбумина, общего белка, фибриногена и скорость оседания эритроцитов перед началом и на 7 сутки внутривенной гормональной терапии, а также на момент начала биологической терапии, протяженность поражения толстой кишки, а также эндоскопическую активность язвенного колита определяемой по общепринятой шкале Schroeder.

Удовлетворительный клинический ответ на внутривенную гормональную терапию преднизолоном (2 мг/кг массы тела) был получен у 67 из 139 пациентов (48,2%). Из остальных 72 больных, у которых терапия оказалась неэффективной, 43 была начата биологическая терапия инфликсимабом (30,5%), а 29 – выполнена колэктомия (21,5%).

Средняя продолжительность лечения в/в ГКС составила 8,7 суток (от 3 до 25 дней). Для определения оптимальной продолжительности терапии в/в ГКС была проанализирована доля пациентов с ответом к определенному дню терапии от общего числа ответивших, составившая 56,7% к 6 суткам, 71,6% - к 7 суткам, 76,1% - к 8 суткам, 80,6% - к 9 суткам и 92,5% - к 11 суткам. Начиная с 11 суток, график описанной зависимости выходил «на плато», то есть продолжение терапии более 10 суток не приводило к существенному увеличению вероятности достигнуть ответа на гормональную терапию. Для подтверждения этой гипотезы была проведена биномиальная логистическая регрессия с длительностью терапии в качестве независимой переменной (предиктора) и исходом (резистентность/ответ) в качестве классифицирующего показателя. По результатам регрессии наиболее эффективная классификация пациентов в зависимости от исхода достигалась при выборе длительности 10 суток в качестве пороговой. На основании вышесказанного, продолжение терапии внутривенным преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сутки было признано нецелесообразным, т.е. не приводило к достоверному увеличению шансов на терапевтический ответ.

Группы больных с клиническим ответом на внутривенную терапию ГКС и без такового были сопоставлены по ряду вышеописанных показателей в ходе

однофакторного анализа. Сравнение групп по демографическим показателям (пол, длительность анамнеза и т.п.) не выявил статистических различий между группами. При сопоставлении групп по ряду клинических признаков было определено, что уже с 5-ых суток внутривенной гормональной терапии группы статистически значимо различаются по частоте стула (3,7/сут против 6,8/сут на 6 сутки,  $p=0,048$ ), и эти различия нарастают по мере продолжения стероидной терапии. Также пациентам с гормональной резистентностью соответствовала, в среднем, более высокая оценка по ИАЯК через неделю после начала лечения: 5,8 в группе резистентных пациентов и 2,8 в группе ответивших ( $p=0,014$ ), а также у гормонорезистентных пациентов чаще обнаруживалась повышенная температура тела ( $>37,5^{\circ}\text{C}$ ) как при поступлении, так и на 7 сутки лечения внутривенным преднизолоном. Из числа лабораторных показателей достоверные различия между группами были получены только для сывороточного уровня альбумина (35,5 г/л против 39,8 г/л,  $p=0,038$ ). Единственным параметром, описывающим эндоскопическую картину и достоверно влияющим на риск гормональной резистентности стало наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки, обнаруживавшихся у 13,4% ответивших пациентов и у 31,9% резистентных больных ( $p<0,01$ ).

Показатели, различавшиеся между группами больных, ответивших на в/в ГКС и резистентных к ним, были проанализированы при помощи бинарной логистической регрессии для определения математической зависимости вероятности гормональной резистентности от наличия тех или иных демографических, клинических, лабораторных и эндоскопических показателей. К показателям, достоверно повышающим риск гормональной резистентности, по данным регрессионного анализа, были отнесены:

- Частота стула с кровью более 5 раз на 6 сутки (чувствительность 80,4%, специфичность 75,4%, ПЦПР 74,3%),
- Наличие температуры тела более  $37,5^{\circ}\text{C}$  (чувствительность 73,5%, специфичность 89,1%, ПЦПР 69,2%).

Сочетание этих двух предикторов с 87,7% чувствительностью и 92,3% специфичностью прогнозировало 86,1% риск гормональной резистентности.

Пациенты, которым в связи с гормональной резистентностью было начато лечение инфликсимабом, были распределены на группы ответивших и не ответивших на биологическую терапию. Неэффективность биологической терапии констатировалась при проведении колэктомии на любом этапе лечения в течение года после первой инфузии инфликсимаба. Всего хирургическое лечение было выполнено у 20 из 43 больных, получавших инфликсимаб. Таким образом, эффективность биологической терапии в данной выборке гормонорезистентных больных составила 54%. Из указанных 20 больных 11 человек были прооперированы до завершения индукционного курса, 5 пациентов – сразу после третьего введения, а еще 4 больных – в течение года после начала биологической терапии (в период поддерживающего лечения). Серьезные нежелательные явления, приведшие к прекращению антицитокиновой терапии лечения были отмечены у 3 (6,4%) пациентов и включили: 1 случай крупозной пневмонии с абсцедированием и экссудативным плевритом, 1 случай генерализованной ЦМВ-инфекции и 1 случай инфильтративного туберкулеза верхней доли легкого, потребовавший выполнения клиновидной резекции верхней доли легкого по поводу туберкуломы. Все три пациента в связи с развитием обострения ЯК на фоне отмены ИФМ были прооперированы. Среди пациентов, избежавших колэктомии, стойкой клинической ремиссии (отсутствия обострений в течение года после начала биологической терапии) удалось добиться у 14 пациентов, то есть у 33% от общего числа больных, получавших инфликсимаб. У остальных пациентов (6 человек), избежавших операции, отмечались легкие обострения, купированные очередным введением инфликсимаба и/или при помощи местной терапии, не потребовавшие назначения системных стероидов.

Как и при анализе предикторов гормональной резистентности, пациенты с ответом на биологическую терапию и без такового были сопоставлены по ряду вышеуказанных показателей. Ни один из демографических показателей (пол, возраст, длительность анамнеза и т.п.) не влиял на вероятность колэктомии на фоне

биологической терапии. Группы больных, избежавших колэктомии на фоне терапии инфликсимабом, и прооперированных, достоверно различались по индексу массы тела, составившему, в среднем, 23,3 в группе неоперированных больных и 19,4 – в группе перенесших колэктомии ( $p=0,042$ ). Кроме того, средний ИАЯК у избежавших колэктомии пациентов и у оперированных больных составил, соответственно, 8,3 и 10,2 балла ( $p=0,031$ ). Значимыми также были различия сокращенного индекса DAI перед 2-ым введением инфликсимаба (3,4 против 5,1 балла, соответственно;  $p=0,017$ ), что было обусловлено статистическими различиями в ключевом компоненте этого индекса – частоте стула (средняя частота дефекаций составила 3,4 против 5,1, соответственно;  $p=0,034$ ). Различия групп пациентов по сокращенному ИАЯК на фоне индукционного курса нарастали: к моменту 3-его введения ИФМ средний индекс составил 1,6 в группе неоперированных пациентов и 4,2 у оперированных больных ( $p<0,01$ ). Среди качественных показателей значимо различалась доля пациентов с острой (первой) атакой ЯК, составившая 26% у больных, избежавших операции, и 45% среди оперированных пациентов ( $p=0,033$ ).

Ключевым фактором, отличающим оперированных пациентов от больных, избежавших операции на фоне биологической терапии, стало отсутствие клинической ремиссии к моменту завершающего (3-его) введения ИФМ в рамках индукционного курса ( $p<0,01$ ). Из числа лабораторных показателей достоверные различия между группами были получены по уровню гемоглобина – 89,2 г/л против 119,2 г/л ( $p=0,045$ ), и альбумина – 24,2 г/л против 34,1 г/л ( $p=0,012$ ). Единственным эндоскопическим показателем, влияющим на риск колэктомии на фоне биологической терапии, оказалось наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки, которые в 3 раза чаще обнаруживались у пациентов, которым потребовалась колэктомия, чем у неоперированных больных (60% против 17%, соответственно;  $p<0,01$ ).

Перечисленные показатели, различавшиеся в группах пациентов, были включены в регрессионную модель, позволившую оценить удельный вклад каждого из них в повышение риска колэктомии на фоне биологической терапии.

Регрессионный анализ показал, что к предикторам, достоверно повышающим вероятность колэктомии на фоне биологической терапии, относятся гипоальбуминемия менее 30 г/л, наличие обширных язвенных дефектов, а также отсутствие клинической ремиссии к 3-ему введению ИФМ. Относительное влияние данных предикторов на риск колэктомии соотносится как 1 к 5 к 3. Данные балльные оценки позволяют определить у конкретного пациента суммарный прогностический индекс, позволяющий предсказать вероятность неэффективности инфликсимаба при гормональной резистентности на основании ПЦПР для данного значения индекса. Риск колэктомии на фоне биологической терапии составляет 32% при отсутствии данных предикторов, 47,9% - при значении индекса «1», 53,8% - при значении 3», 66,7% - при значении «4», 79,5% - при значении «5», 81,2% - при значении – «6», 87,5% - при значении «8» и 100% - при значении «9» (т.е. при наличии всех трех предикторов).

Проведение аналогичных статистических операций для сопоставления групп по частоте стойкой клинической ремиссии в течение года после начала биологической терапии не позволило определить какие-либо факторы, однозначно прогнозирующие такое течение ЯК в течение года после первой инфузии инфликсимаба.

Полученные данные, в целом, соответствуют результатам аналогичных клинических работ, полученных за рубежом [Chakravarty V.J., 1993] и в России [Костенко Н.В., 2009]. Сохранение высокой частоты «кровавого» стула к 5 суткам терапии свидетельствует не только о сохранении контактной ранимости слизистой оболочки толстой кишки – одного из основных показателей эндоскопической активности ЯК, - но и об отсутствии антиэкссудативного действия ГКС. Преднизолон снижает проницаемость сосудистой стенки, в частности, капилляров, и вызывает вазоконстрикцию в очаге воспаления, приводя к уменьшению секреции жидкости в просвет кишки. Отсутствие явного сокращения частоты стула на фоне терапии ГКС, очевидно, отражает истинную резистентность к данному классу лекарственных средств, а не только их недостаточное противовоспалительное

действие, определяемое, в том числе дозой и продолжительностью применения. Данный предиктор – частота кровавого стула – прост в использовании и требует лишь применения дневника, заполняемого самим пациентом при посещении туалета.

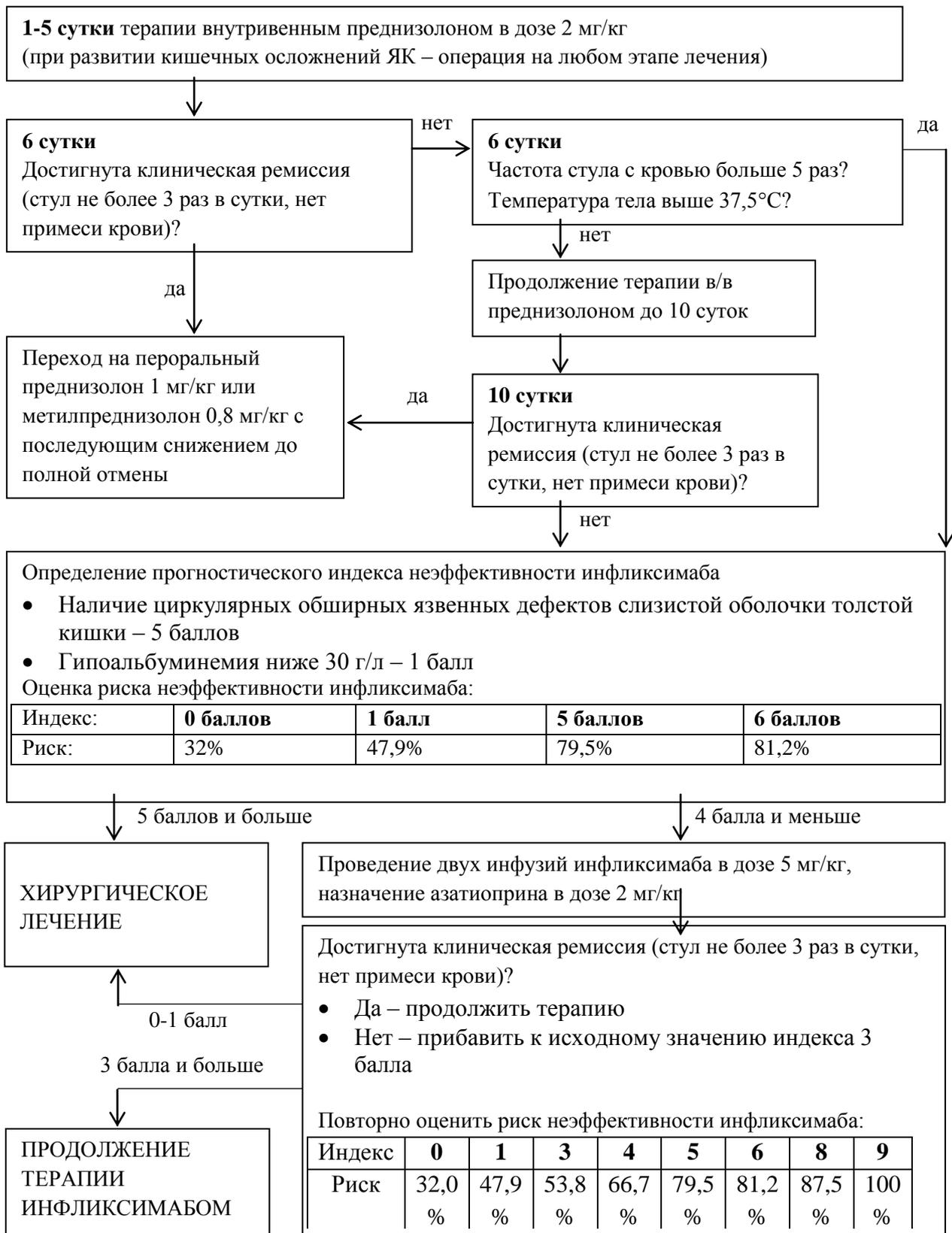
Повышение температуры тела на фоне тяжелой атаки ЯК отражает синдром эндогенной интоксикации и свидетельствует о существенном повреждении слизистой оболочки толстой кишки, облегчающем попадание токсинов, в первую очередь, бактериальных, в сосудистое русло. Эндотоксины нарушают тонус периферических сосудов и реологические свойства крови, вызывают гипоксию тканей, и, что немаловажно, блокируют места связывания молекул альбумина, играющего ключевую роль в связывании и транспортировке основных препаратов, применяемых в лечении тяжелой атаки – глюкокортикостероидов и инфликсимаба, что ведет к снижению эффективности медикаментозного лечения.

Полученные нами данные не позволили продемонстрировать описанную другими авторами группу больных с т.н. «медленным ответом» на ГКС [Gold D.M., 1995]. Продолжение терапии преднизолоном более 10 дней у больных с отсутствием клинического ответа не позволяет достоверно увеличить вероятность эффекта от гормональной терапии, а лишь приводит к нарастанию риска жизнеугрожающих осложнений и ухудшает результат последующего хирургического лечения.

Предикторы неэффективности инфликсимаба при тяжелой гормонорезистентной атаке ЯК, выявленные в ходе настоящего исследования, соответствуют ожидаемым результатам. Инфликсимаб, представляющий собой моноклональное антитело класса IgG1, после введения связывается с белками плазмы, преимущественно, с альбумином. Связывание с белком замедляет клиренс инфликсимаба, увеличивая продолжительность его пребывания в сосудистом русле в эффективной концентрации. Обширные язвенные дефекты слизистой оболочки толстой кишки также не только отражают тяжесть проявлений язвенного колита, но и способствуют повышенному выделению белка в просвет кишки, аналогичным образом влияя на фармакокинетику моноклональных антител.

Полученный индекс впервые в отечественной практике позволит количественно оценить потребность в проведении биологической терапии у больных с тяжелой гормонорезистентной атакой ЯК. Индекс прост в применении, поскольку его компоненты – концентрация альбумина и оценка эндоскопической картины – доступны в подавляющем большинстве лечебных учреждений. Достоинством предлагаемого индекса является также однозначное определение циркулярных обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки, в противоположность сравнительным балльным оценкам, применяемым в индексах Schroeder и Baron. Наконец, включение в индекс такого показателя как «отсутствие клинической ремиссии к 3-ему введению инфликсимаба» у части больных позволит избежать нецелесообразного проведения завершающей инфузии индукционного курса.

Учитывая полученные данные, можно сформулировать следующий математически обоснованный алгоритм ведения больного тяжелой атакой ЯК (Рисунок 14).



**Рисунок 14.** Алгоритм прогнозирования ответа на консервативную терапию при тяжелой атаке язвенного колита.

На 6-ые сутки внутривенной терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг массы тела у больного тяжелой атакой ЯК следует определить частоту стула с кровью за прошедшие 5-ые сутки. Если частота его превышает 5 раз, вероятность не добиться эффекта от гормональной терапии у данного больного приближается к 75%. Вторым показателем, требующим оценки, является наличие повышенной температуры тела (более 37,5°C). Если у пациента помимо высокой частоты стула на 6 день лечения ГКС также повышена и температура тела, продолжение гормональной терапии у такого больного лишь в 15% случаев позволит добиться клинической ремиссии. По нашему мнению, таким пациентам показано проведение биологической терапии инфликсимабом после прогнозирования эффективности биологической терапии. В случае, если предикторы гормональной резистентности при анализе на 6 сутки лечения отсутствуют, больному следует продолжить гормональную терапию в/в ГКС. Тем не менее, если к 11 суткам гормональной терапии клиническая ремиссия (частота стула 3 раза в сутки и менее при отсутствии крови) не достигнута, больному также показано проведение терапии инфликсимабом или хирургическое лечение.

При возникновении показаний к биологической терапии на любом этапе внутривенной гормональной терапии, следует рассчитать индивидуальную вероятность эффективности инфликсимаба у данного больного. Для этого следует, во-первых, оценить уровень сывороточного альбумина, и при снижении этого показателя ниже 30 г/л присвоить пациенту 1 балл. Также следует оценить площадь язвенных дефектов по отношению к сохраненной слизистой оболочке толстой кишки. Учитывая нередко встречающуюся при тяжелой атаке ЯК ложную «дискретность» поражения прямой кишки, при которой воспалительные изменения в сигмовидной кишке парадоксально преобладают над изменениями прямой кишки, оценивать данный показатель следует при сигмоидоскопии, а не при ректоскопии. Наличие язвенных дефектов, занимающих более 50% видимой поверхности слизистой оболочки толстой кишки, позволяет присвоить пациенту 5 баллов и повышает риск неэффективности антицитокиновой терапии до 79,5%.

Сумма этих двух показателей, определить которые можно, еще не выполнив первую инфузию инфликсимаба, позволяет количественно оценить целесообразность проведения биологической терапии. Сочетание гипоальбуминемии и наличия обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки указывает на 81,2% риск неэффективности антицитокиновой терапии и является показанием к проведению операции. При отсутствии столь высокого риска неэффективности биологической терапии, больному показано выполнение первых двух инфузий инфликсимаба с интервалом в 2 недели. Спустя 4 недели после второй инфузии инфликсимаба – до выполнения 3-ей инфузии – следует оценить наличие у пациента клинической ремиссии, определяемой как сокращение частоты стула до 3 раз в сутки и менее и полное исчезновение примеси крови. Отсутствие клинической ремиссии позволяет прибавить к ранее определенному прогностическому индексу дополнительные 3 балла.

Проведенное исследование позволяет оптимизировать тактику лечения пациентов с тяжелой атакой ЯК путем анализа предикторов резистентности к терапии. Применение предлагаемого алгоритма на практике позволит избежать необоснованно длительного консервативного лечения и нецелесообразных затрат на лечение, уменьшить число связанных с терапией нежелательных явлений и оптимизировать исход хирургического лечения, в конечном итоге улучшив перспективу для социально значимой группы преимущественно молодых работоспособных пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Частота стула с кровью более 5 раз в сутки на 6 день внутривенного введения преднизолона в дозе 2 мг/кг/сутки указывает на 74,3% риск неэффективности дальнейшего лечения. Повышение температуры тела более 37,5°C, сохраняющееся на 6 сутки гормональной терапии, свидетельствует о 69,2% риске гормональной резистентности. Сочетание указанных факторов на 6 сутки терапии увеличивает этот риск до 86,1%.
2. Продолжение терапии внутривенным преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сутки более 10 суток неэффективно в 92,5% наблюдений. Максимальная продолжительность внутривенной терапии преднизолоном не должна превышать 10 дней.
3. Применение инфликсимаба при тяжелой гормонорезистентной атаке язвенного колита позволяет избежать хирургического лечения у 53% пациентов и добиться стойкой клинической ремиссии в течение года в 33% наблюдений.
4. Прогнозировать неэффективность терапии инфликсимабом при гормонорезистентной форме язвенного колита позволяет индекс, включающий три показателя, оцениваемые в баллах: гипоальбуминемия менее 30 г/л (1 балл), наличие обширных дефектов слизистой оболочки толстой кишки перед началом биологической терапии (5 баллов), а также отсутствие клинической ремиссии к третьему введению инфликсимаба (3 балла). Пациенты со значением индекса «5» и более имеют 79,5% риск колэктомии, который увеличивается до 81,2% при значении индекса «6», до 87,5% - при значении индекса «8», а при значении индекса «9» достигает 100%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с тяжелой атакой ЯК при поступлении показано выполнение эндоскопического исследования толстой кишки с оценкой эндоскопической активности, в частности, наличия обширных язвенных дефектов слизистой оболочки. Оптимальным методом исследования является сигмоскопия, выполняемая без подготовки кишечника.
2. На шестые сутки внутривенной терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг массы тела следует оценить наличие частоты кровавой диареи за предшествующие сутки, а также наличие повышенной температуры тела, и рассчитать риск гормональной резистентности.
3. При высоком риске гормональной резистентности не позднее чем через неделю после начала внутривенной терапии преднизолоном следует обсудить возможность хирургического лечения или терапии инфликсимабом, определив индивидуальный риск неэффективности инфликсимаба.
4. Перед назначением инфликсимаба, а также перед третьим его введением следует выполнить контрольное эндоскопическое исследование (с осмотром не менее чем до уровня сигмовидной кишки). При увеличении эндоскопической активности, в частности, при появлении обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки показано проведение хирургического лечения.
5. При отсутствии клинической ремиссии язвенного колита перед планируемым третьим введением инфликсимаба больного следует направить на хирургическое лечение.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхаков С.Р. Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению / С.Р.Абдулхаков // Вестник современной клинической медицины. – 2009. - №2. – С.32-42.
2. Барышников Е. Н. Клиническое и прогностическое значение оксида азота при воспалительных заболеваниях кишечника (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05/Барышников Евгений Николаевич – М., 2008, 136 с.
3. Белоусова Е.А. Резистентные формы воспалительных заболеваний кишечника: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.05/Белоусова Елена Александровна - М., 2005 – 36 с.
4. Воробьев Г.И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Г.И. Воробьев, И.Л. Халиф // М:Миклош, 2008 – 139 с.
5. Гусев А.В. Тонкокишечные резервуары в реабилитации больных язвенным колитом (обзор литературы) / А.В. Гусев, Ю.А. Шельгин, В.Н. Кашников и др. // Колопроктология. - 2014. - №3(49). - С. 50-56.
6. Захарченко А.А. Критерии, определяющие показания к хирургическому лечению язвенного колита / А.А. Захарченко, Ю.С. Винник, А.Э. Штоппель и др. // Кубанский научный медицинский вестник. - 2013. - №3(138). - С. 75-78.
7. Ивашкин В.Т. Рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шельгин, Д.И. Абдулганиева и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2015. - Т.25. №1. - С. 48-65.
8. Карпухин О.Ю. Оптимизация методов диагностики и комплексного лечения больных неспецифическим язвенным колитом: автореф.дисс. ... д-ра. мед. наук: 14.00.05/Карпухин Олег Юрьевич - Казань, 2002 - 24 с.
9. Кашников В.Н. Влияет ли длительность гормональной терапии на течение послеоперационного периода у пациентов после колпроктэктомии с формированием тонкокишечного резервуара по поводу язвенного колита? /

- В.Н. Кашников, А.В. Варданян, С.И. Ачкасов и др. // Колопроктология. - 2014. - №S3. - С. 93.
10. Кашников В.Н. Осложнения тонкокишечных резервуаров и их влияние на функциональные результаты и качество жизни больных, оперированных по поводу язвенного колита (обзор литературы) / В.Н. Кашников, С.И. Ачкасов, О.И. Сушков и др. // Колопроктология. - 2015. - №3(53). - С. 84-91.
11. Кашников В.Н. Результаты формирования первичных и вторичных тонкокишечных резервуаров при язвенном колите / В.Н. Кашников, С.И. Ачкасов, К.В. Болихов и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2014. - Т.24. №5. - С. 73-77.
12. Климова С.В. Клиническое значение активности митохондриальных ферментов лимфоцитов при воспалительных заболеваниях кишечника у детей: автореф. дисс. ... канд.мед.наук: 14.01.08/Климова Светлана Вячеславовна – М, 2010 – 108 с.
13. Конович Е.А. Уровни трансформирующего фактора роста (ТФР) -  $\beta$ 1, 2, 3 и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови больных язвенным колитом с различной клинической и эндоскопической активностью / Е.А. Конович, К.Е. Широких, М.В. Шапина и др. // Колопроктология. - 2015. - №S1. - С. 102-102а.
14. Кораблина Н.В. Клинико-диагностическое и прогностическое значение некоторых цитокинов при воспалительных заболеваниях кишечника: автореф.дисс. ... канд.мед.наук: 14.00.05/Кораблина Наталья Владимировна – Ставрополь, 2008 – 20 с.
15. Коротаева Н.С. Выбор лечебной тактики при тяжелом течении язвенного колита с учетом закономерностей развития синдрома эндогенной интоксикации: 14.00.27/Коротаева Наталия Сергеевна: дисс. ... канд.мед.наук – Иркутск, 2009 – 149 с.
16. Костенко Н. В. Хирургическое лечение резистентных и осложненных форм язвенного колита: 14.00.27/Костенко Николай Владимирович: дисс. ... д-ра. мед. наук. – Астрахань, 2009 – 281 с.

17. Ливзан М.А. Прогностические факторы течения язвенного колита / М.А. Ливзан, М.А. Макейкина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2013. - №8. - С. 17-23.
18. Мишуровская Т. С. Диагностическая и прогностическая ценность бета-2-микроглобулина при язвенном колите.: 14.01.04/Мишуровская Тамара Сергеевна: автореф.дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1997 – 23 с.
19. Морозова Н.А. Результаты длительного наблюдения за пациентами с язвенным колитом, получавшими инфликсимаб / Н.А. Морозова, Е.А. Белоусова, О.М. Цодикова и др. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2015. - №1-2. - С. бМ19.
20. Наврузов Б.С. Последствие колэктомии у больных язвенным колитом и их хирургическая реабилитация / Б.С. Наврузов, С.Т. Рахмонов, Э.К. Эгамбердиева // Колопроктология. - 2015. - №S1. - С. 104-104а.
21. Охлобыстина О.З. Современные подходы к диагностике и лечению язвенного колита / О.З. Охлобыстина, О.С. Шифрин, Л.Н. Андросова и др. // Фарматека. - 2014. - №2(275). -С. 66-71.
22. Павленко В. В. Клинико-патогенетические и прогностические аспекты язвенного колита: 14.00.05/Павленко Владимир Васильевич: дисс. ... д-ра. мед. наук. – Ставрополь, 2003 – 414 с.
23. Павленко В.В. Некоторые иммунорегуляторные механизмы при язвенном колите / В.В. Павленко, Г.А. Катаганова, Н.В. Кораблина и др. // Медицинский алфавит. - 2015. - Т.2. №15. - С. 38-41.
24. Павленко В.В. Провоспалительные цитокины и маркеры апоптоза при язвенном колите: влияние биологической терапии / В.В. Павленко, Г.А. Катаганова, С.Б. Александрова и др. // Международный научно-исследовательский журнал. - 2015. - №9-4 (40). - С. 59-60.
25. Парфенов А.И. Длительная терапия язвенного колита инфликсимабом / А.И. Парфенов, О.В. Князев, И.Н. Ручкина // Consilium Medicum. - 2015. - Т.17. №8. - С. 47-50.

26. Першко А.М. Клинико-морфологические варианты неспецифического язвенного колита: прогнозирование течения и подходы к терапии (клинико-экспериментальное исследование): 14.01.28/Першко Анатолий Михайлович: дисс. ... д-ра.мед.наук. - СПб, 2000 – 266 с.
27. Попков О.В. Язвенный колит, хирургические аспекты / О.В. Попков, Г.П. Рычагов, В.А. Гинюк и др. // Военная медицина. - 2015. - №3 (36). - С. 111.
28. Рахманов С.Т. Хирургическая реабилитация больных после операции по поводу неспецифического язвенного колита / С.Т. Рахманов, Б.С. Наврузов // Колопроктология. - 2014. - №33. - С. 96-97.
29. Рукшина О.А. Клинико-морфологическое обоснование прогнозирования резистентных форм неспецифического язвенного колита: 14.01.28/Рукшина Ольга Анатольевна: дисс. ... канд.мед.наук. - СПб, 2005 – 132 с.
30. Румянцев В.Г. Язвенный колит: Руководство для врачей / В.Г. Румянцев // М: ООО "Медицинское информационное агентство", 2009 - 424 с.
31. Ткачев А.В. Прогностическая роль маркеров системы протеолиза у больных язвенным колитом / А.В. Ткачев, А.В. Мазовка, Л.Ч. Мкртчян // Фарматека. - 2015. - №6(299). - С. 50-53.
32. Федулова Э.Н. Алгоритм прогнозирования рецидивирующего и непрерывного течения язвенного колита у детей на основе математического моделирования / Э.Н. Федулова, Е.И. Шабунина, Е.А. Жукова и др. // Фарматека. - 2014. - №6(279). - С. 74-79.
33. Халиф И.Л. Лечебная тактика при язвенном колите / И.Л. Халиф // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006 - №16. – С. 58-62.
34. Харитонов А.Г. Клинико-иммунологические особенности различных вариантов течения язвенного колита / А.Г. Харитонов, Э.А. Кондрашина, А.Ю. Барановский и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2013. - № 3. - С. 22-26.
35. Цуркан С.И. Факторы риска часто рецидивирующего язвенного колита / С.И. Цуркан // Казанский медицинский журнал. - 2013. - Т.94. №1. - С. 128-130.

36. Шапина М.В. Особенности рецидивов язвенного колита на фоне терапии инфликсимабом / М.В. Шапина, И.Л. Халиф // Колопроктология. - 2015. - №S1. - С. 110-110а.
37. Щукина О.Б. Заживление слизистой оболочки толстой кишки - современная цель лечения язвенного колита (обзор литературы) / О.Б. Щукина, А.М. Харитидис // Колопроктология. 2015. - №1(51). - С. 82-88.
38. Aberra F.N. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients / F.N. Aberra, J.D. Lewis, D. Hass et al. // Gastroenterology. – 2003. - 125(2) – С. 320-327.
39. Ahmed A.U. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis / A.U. Ahmed, F. Keus, J. T. Heikens et al. // Cochrane Database Syst Rev. – 2009. -№1 - Cd006267.
40. Andersson P. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing / P. Andersson, J. D. Soderholm // Dig Dis. – 2009. - №27(3) – С. 335-340.
41. Aratari A. Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era / , A. Aratari, C. Papi, V. Clemente et al. // Dig Liver Dis. – 2008. - 40(10). – С. 821-826.
42. Arnuzzi A. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis // , A. Arnuzzi, B. De Pascalis, A. Lupascu et al. // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2004. - 8(5). – С. 231-233.
43. Arnott I. D. Outcome of acute severe ulcerative colitis: data from the UK National IBD Audit / I.D. Arnott, K. Leiper, D. Lowe et al. // Gut. – 2009. - №59. – С. A19.
44. Bach S. P. Ileal pouch surgery for ulcerative colitis / S.P. Bach, J. Mortensen // World J Gastroenterol. – 2007. - 13(24). – С. 3288-3300.
45. Bantel H. Critical role of NF-kappaB and stress-activated protein kinases in steroid unresponsiveness / H. Bantel, M. L. Schmitz, A. Raible et al. // FASEB J – 2002. - №16(13). – С. 1832-1834.
46. Becker J. M. Surgical therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease / J.M. Becker // Gastroenterol Clin North Am. – 1999. - №28(2). – С. 371-390.

47. Benazzato L. Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment / L. Benazzato, M. L. Schmitz, A. Raible et al // *Dig Liver Dis.* – 2002. - №36(7). - C.461-466.
48. Bernal I. Predictors of clinical response to systemic steroids in active ulcerative colitis / I. Bernal, M. Manosa, E. Domenech et al. *Dig Dis Sci.* – 2006. - №51(8). – C. 1434-1438.
49. Bossa F. Continuous infusion versus bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: a randomized, double-blind trial / F. Bossa, S. Fiorella, N. Caruso et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2007. - №102(3). – C. 601-608.
50. Carbonel F. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis / F. Carbonel, D. Gargouri, M. Lemann et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2000. - №14(3). – C. 273-279.
51. Chakravarty B. J. Predictors and the rate of medical treatment failure in ulcerative colitis / B.J. Chakravarty // *Am J Gastroenterol.* – 1993. - №88(6). – C. 852-855.
52. Chew C. N. Small bowel gas in severe ulcerative colitis / C.N. Chew, D. J. Nolan, D. P. Jewell // *Gut.* – 1991. - №32(12). – C. 1535-1537.
53. Chow D. K. Predictors of corticosteroid-dependent and corticosteroid-refractory inflammatory bowel disease: analysis of a Chinese cohort study / D.K. Chow, J.J. Sung, K.K. Tsoi et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009. - №29(8). – C. 843-854.
54. Coward S. Ulcerative colitis-associated hospitalization costs: a population-based study / S. Coward, S.J. Heitman, F. Clement et al. // *Can J Gastroenterol Hepatol.* – 2015. - №29(7). – C.357-62.
55. Daniel F. Multidrug resistance gene-1 polymorphisms and resistance to cyclosporine A in patients with steroid resistant ulcerative colitis / F. Daniel, M.A. Lorient, P. Seksik et al. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2007. - 13(1). - C. 19-23.
56. Daperno M. Outcome of a conservative approach in severe ulcerative colitis / M. Daperno, R. Sostegni, N. Scaglione // *Dig Liver Dis.* – 2004. - №36(1). – C. 21-28.
57. De Iudicibus S. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease / S. De Iudicibus, R. Franca, S. Martelossi et al. // *World J Gastroenterol.* – 2011. - №17(9). -C. 1095-1108.

58. D'Haens G. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis / G. D'Haens, W. J. Sandborn, B.G. Feagan et al. // *Gastroenterology*. – 2007. - №132(2). – C. 763-786.
59. Dignass A. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis / A. Dignass, R. Eliakim, F. Magro et al. // *J Crohns Colitis*. – 2012. - №6(10). – C.965-990.
60. Edwards F.C. The Course and Prognosis of Ulcerative Colitis / F.C. Edwards, S.C. Truelove // *Gut*. – 1963. - №4. – C. 299-315.
61. Edwards F.C. The course and prognosis of ulcerative colitis. III. Complications / F.C. Edwards, S.C. Truelove // *Gut*. – 1964. - №5. – C.1-22.
62. Farrell R.J. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease / R.J. Farrell, D. Kelleher // *J Endocrinol*. – 2003. - №178(3). – C. 339-346.
63. Fernandez-Salazar L. Infliximab in ulcerative colitis: real-life analysis of factors predicting treatment discontinuation due to lack of response or colectomy: ECIA (ACAD Colitis and Infliximab Study) / L. Fernandez-Salazar, F. Munoz, J. Barrio // *Scand J Gastroenterol*. – 2016. -№51(2). – C.186-95.
64. Ferrante M.S. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis / M.S. Ferrante, K.H. Vermeire, M. Noman et al. *Inflamm Bowel Dis*. – 2007. - №13(2). – C.123-128.
65. Fornaro R. Surgical and medical treatment in patients with acute severe ulcerative colitis. R. Fornaro, M. Caratto, G. Barbruni et al. // *Dig Dis*. – 2015. - №16(10). – C.558-67
66. Francone T. D. Considerations and complications in patients undergoing ileal pouch anal anastomosis / T.D. Francone, B. Champagne // *Surg Clin North Am*. – 2013. - №93(1). – C. 107-143.
67. Gold D.M. Prolonged medical therapy for severe pediatric ulcerative colitis / D.M. Gold, J.J. Levine, T.A. Weinstein et al. // *Am J Gastroenterol*. – 1995. - №90(5). – C. 732-735.
68. Gustavsson A. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis - 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study / A.

- Gustavsson, G. Jarnerot, E. Hertervig et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2010. - №32(8). – C. 984-989.
- 69.Han W. Early predictors of responses and clinical outcomes of corticosteroid treatment for severe ulcerative colitis / W. Han, J.M. Xu, N.Z. Hu et al. *Scand J Gastroenterol.* – 2014. - №49(4). - C. 424-433.
- 70.Hardy T.L. Ulcerative colitis: A survey of ninety-five cases / T.L. Hardy, E. Bulmer // *Br Med J.* – 1933. - №2(3800). – C.812-815.
- 71.Hearing S.D. Predicting therapeutic outcome in severe ulcerative colitis by measuring in vitro steroid sensitivity of proliferating peripheral blood lymphocytes. / S.D. Hearing, M. Norman, C. S. Probert et al. // *Gut.* – 1999. - №45(3). – C. 382-388.
- 72.Ho G.T. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery / G.T. Ho, C. Mowat, C. J. Goddard et al. *Aliment Pharmacol Ther.* – 2004. - №19(10). – C.1079-1087.
- 73.Hosseini S.V. Developing a novel risk-scoring system for predicting relapse in patients with ulcerative colitis: A prospective cohort study / S.V. Hosseini, A.R. Safarpour, S.A. Taghavi // *Pak J Med Sci.* – 2015. - №31(6). - 1511-6.
- 74.Ikeya K. The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity More Accurately Reflects Clinical Outcomes and Long-term Prognosis than the Mayo Endoscopic Score / K. Ikeya, H. Hanai, K. Sugimoto et al. // *J Crohns Colitis.* – 2016. - №10(3). – C. 286-95.
- 75.Iwasa R. C-reactive protein level at 2 weeks following initiation of infliximab induction therapy predicts outcomes in patients with ulcerative colitis: a 3 year follow-up study / R. Iwasa, A. Yamada, K. Sono et al. // *BMC Gastroenterol.* – 2015. - №15. – C.103.
- 76.Jakobovits S.L. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006 // S.L. Jakobovits, D.P. Jewell, S. P. Travis // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2007. - №25(9). – C. 1055-1060.

77. Jarnerot G. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study / G. Jarnerot, E. Hertervig, I. Friis-Liby et al. // *Gastroenterology*. – 2005. - №128(7). – C. 1805-1811.
78. Jarnerot G. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis / G. Jarnerot, P. Rolny, H. Sandberg-Gertzen // *Gastroenterology*. – 1985. - №89(5). – C. 1005-1013.
79. Johnson M.W. Medical management of patients with ileal pouch anal anastomosis after restorative procto-colectomy / M.W. Johnson, P. Das, D. H. Dewar et al. // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2009. - №21(1). – C. 9-17.
80. Jurgens M. Disease activity, ANCA, and IL23R genotype status determine early response to infliximab in patients with ulcerative colitis / M. Jurgens, R.P. Laubender, F. Hartl et al. // *Am J Gastroenterol*. – 2010. - №105(8). – C.1811-1819.
81. Kabakchiev B. Gene expression changes associated with resistance to intravenous corticosteroid therapy in children with severe ulcerative colitis / B. Kabakchiev, D. Turner, J. Hyams et al. // *PLoS*. – 2010. - №5(9). – C.54-60.
82. Kambham N. Cytomegalovirus infection in steroid-refractory ulcerative colitis: a case-control study / N. Kambham, R. Vij, C.A. Cartwright et al. // *Am J Surg Pathol*. – 2004. - №28(3). – C. 365-373.
83. Kedia S. Management of acute severe ulcerative colitis / S. Kedia, V. Ahuja, R. Tandon // *World J Gastrointest Pathophysiol*. – 2014. - №5(4). – C. 579-88.
84. Kohn A. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up / A. Kohn, M. Daperno, A. Armuzzi et al. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2007. - №26(5). – C. 747-756.
85. Kornbluth A. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee / A. Kornbluth, D.B. Sachar // *Am J Gastroenterol*. – 2004. - №99(7). - C. 1371-1385.
86. Kornbluth A. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee / A. Kornbluth, D.B. Sachar // *Am J Gastroenterol*. – 2010. - №105(3). – C. 501-523.

87. Lake J.P. Effect of high-dose steroids on anastomotic complications after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis / J.P. Lake, E. Firoozmand, J. C. Kang et al. // *J Gastrointest Surg.* – 2004. - №8(5). – C. 547-551.
88. Langholz E. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years / E. Langholz, P. Munkholm, M. Davidsen et al. *Gastroenterology.* – 1994. - №107(1). – C. 3-11.
89. Lawson M. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis / M. Lawson, A.G. Thomas, A.K. Akobeng // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. -№3. - C. CD005112.
90. Lees C.W. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis / C.W. Lees, D. Heys, G.T. Ho et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2007. - №26(3). - C.411-419.
91. Leijonmarck C.E. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study / C.E. Leijonmark, P.G. Persson, G. Hellers // *Gut.* – 1990. - №31(3). – C. 329-333.
92. Lichtenstein G.R. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease / G.R. Lichtenstein, M.T. Abreu, R. Cohen et al. // *Gastroenterology.* – 2006. - №130(3). – C. 940-987.
93. Lindgren S.C. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis / S.C. Lindgren, L.M. Flood, A. F. Kilander et al. // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 1998. - №10(10). – C. 831-835.
94. Manosa M. Decision tree for early introduction of rescue therapy in active ulcerative colitis treated with steroids / M. Manosa, E. Cabre, E. Garcia-Planella et al. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2011. - №17(12). – C.2497-2502.
95. Mei W.Q. Infliximab is superior to other biological agents for treatment of active ulcerative colitis: A meta-analysis / W.Q. Mei, H.Z. Hu, Y. Liu et al. // *World J Gastroenterol.* – 2015. - 21(19). – C.6044-51.

96. Meyers S. Predicting the outcome of corticoid therapy for acute ulcerative colitis. Results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial / S. Meyers, P. K. Lerer, E. J. Feuer et al. // *J Clin Gastroenterol.* – 1987. - №9(1). – C. 50-54.
97. Nagata S. Efficacy and safety of pulse steroid therapy in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis: a survey of the Japanese Society for Pediatric Inflammatory Bowel Disease / S. Nagata, T. Shimizu, T. Kudo et al. // *Digestion.* – 2010. - №81(3). – C. 188-192.
98. Narula N. Management of severe ulcerative colitis / N. Narula, B. Jharap, J.F. Colombel // *Curr Treat Options Gastroenterol.* – 2015. - №13(1). – C.59-76.
99. Ochsenkuhn T. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study / T.Ochsenkuhn, M. Sackmann, B. Goke // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2004. - №16(11). – C.1167-1171.
100. Oshitani N. Predictive factors for the response of ulcerative colitis patients during the acute-phase treatment / N. Oshitani, A. Kitano, R. Fukushima et al. // *Digestion.* – 1997. - №46(2). – C. 107-113.
101. Pardi D.S. Systematic review: the management of pouchitis / D.S. Pardi., W. J. Sandborn // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2006. - №23(8). – C. 1087-1096.
102. Probert C.S. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial / C.S. Probert, S.D. Hearing, S. Schreiber et al. // *Gut.* – 2003. - №52(7). – C. 998-1002.
103. Psillos A.I. Ileal pouch anal anastomosis: an overview of surgery, recovery, and achieving postsurgical continence / A.I. Psillos, J. Catanzaro // *Ostomy Wound Manage.* – 2011. - №57(12). – C. 22-28.
104. Ramakrishna B.S. Natural history of first episode of acute severe colitis / B.S. Ramakrishna, G. Choudhuri, R. Kochhar // *Trop Gastroenterol.* – 2014. - №35. - Suppl 1:S9-11.
105. Randall J. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications / J.Randall, B. Singh, B.F. Warren // *Br J Surg.* – 2010. - №97(3). – C. 404-409.

106. Regueiro M. Infliximab for hospitalized patients with severe ulcerative colitis / M. Reguiero, J. Curtis, S. Plevy // *J Clin Gastroenterol.* – 2006. - №40(6). – C. 476-481.
107. Roberts S.E. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage studies / S.E. Roberts, J. G. Williams, D. Yeates et al. // *BMJ.* – 2007. - №335(7628). – C.1033.
108. Rosenberg W. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis / W. Rosenberg, A. Ireland, D. P. Jewell // *J Clin Gastroenterol.* – 1990. - №12(1). – C. 40-41.
109. Roussomoustakaki M. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis / M. Roussomoustakaki, J. Satsangi, K. Welsh et al. // *Gastroenterology.* – 1997. - №112(6). – C.1845-1853.
110. Rutgeerts P. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. P. Rutgeerts, W. J. Sandborn, B. G. Feagan et al. *N Engl J Med.* – 2005. - №353(23). – C.2462-2476.
111. Sandborn W.J. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab / W.J. Sandborn, B. G. Feagan, W. Reinisch et al. // *Gastroenterology.* – 2005. - №137(4). – C. 1250-1260.
112. Schechter A. Early endoscopic, laboratory and clinical predictors of poor disease course in paediatric ulcerative colitis / A. Schechter, C. Griffiths, J.C. Gana et al. // *Gut.* – 2015. - №64(4). – C. 580-8.
113. Schroeder K. W. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis / K.W. Schroeder, W.J. Tremaine, D. M. Ilstrup. // *N Engl J Med.* – 1987. - №317(26). – C. 1625-1629.
114. Shen B. A proposed classification of ileal pouch disorders and associated complications after restorative proctocolectomy / B. Shen, V. W. Fazio, F. H. Remzi et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2007. - №6(2). – C. 145-158.
115. Shen B. Risk factors for diseases of ileal pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis / B.Shen, V. W. Fazio, F. H. Remzi et al// *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2006. - №4(1). – C.81-89.

116. Sidoroff M. Glucocorticoid sensitivity in inflammatory bowel disease / M. Sidoroff, K.L. Kolho // *Ann Med.* -2012. - 44(6). – C. 578-587.
117. Silverberg M. S. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology / M.S. Silverberg, J. Satsangi, T. Ahmad et al. // *Can J Gastroenterol.* – 2005. - №19 Suppl A. – C.5-36.
118. Singh P. A systematic review and meta-analysis of laparoscopic vs open restorative proctocolectomy / P.A. Singh, A. Bhangu, R. J. Nicholls et al. // *Colorectal Dis.* – 2013. - №15(7). – C.340-351.
119. Stahlberg D. Pouchitis following pelvic pouch operation for ulcerative colitis / D. Stahlberg, K. Gullberg, L. Liljeqvist et al. // *Dis Colon Rectum.* – 1996. - №39(9). – C. 1012-1018.
120. Subramanian V. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery / V. Subramanian, S. Saxena, J. Y. Kang et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2008. - №103(9). – C. 2373-2381.
121. Travis S.P. European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: current management / S.P. Travis, E.F. Stange, M. Lémann // *J Crohn Colitis.* – 2008. - №2. – C. 24-62.
122. Travis S.P. Predicting outcome in severe ulcerative colitis / S.P. Travis, J.M. Farrant, C. Ricketts et al. // *Gut.* – 1996. - №38(6). – C. 905-910.
123. Truelove S.C. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial / S.C. Truelove, L.J. Witts // *Br Med J.* – 1955. - №2(4947). – C.1041-1048.
124. Truelove S.C. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis / S.C. Truelove, C.P. Willoughby, E.G. Lee // *Lancet.* – 1978. - №2(8099). – C. 1086-1088.
125. Truelove S.C. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis / S.C. Truelove, D.P. Jewell // *Lancet.* – 1974. - №1(7866). – C. 1067-1070.

126. Turner D. Glucocorticoid bioactivity does not predict response to steroid therapy in severe pediatric ulcerative colitis / D.Turner, K.L. Kolho, D.R. Mack et al. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2010. - №16(3). – C. 469-473.
127. Turner D. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression / D. Turner, C.M. Walsh, A.H. Steinhart et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2007. - №5(1). – C. 103-110.
128. Van Assche G. Daclizumab, a humanised monoclonal antibody to the interleukin 2 receptor (CD25), for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging trial / G. Van Assche, W. J. Sandborn, B. G. Feagan et al. // *Gut.* – 2006. - №55(11). – C. 1568-1574.
129. Ventham N.T. Predicting outcomes in acute severe ulcerative colitis // N.T. Ventham, R. Kalla, N.A. Kennedy et al. // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2015. - №9(4). – C.405-15.
130. Yang Z. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis / Z. Yang, Q. Wu, K. Wu et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2010. - №31(4). – C. 486-492.