

*На правах рукописи*

**Мингазов Айрат Фанилевич**

**ПРЕДИКТОРЫ КОЛЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ СО СВЕРХТЯЖЕЛОЙ  
АТАКОЙ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

3.1.9. Хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН **Ачкасов Сергей Иванович**

**Официальные оппоненты:**

**Коротких Николай Николаевич** – доктор медицинских наук, доцент кафедры специализированных хирургических дисциплин федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Гуляев Андрей Андреевич** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы

**Ведущая организация:** государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита состоится «\_\_\_» июня 2024 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.030.01 на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России по адресу: 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, дом 2) и на сайте <http://www.new.gnck.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук

Суровегин Евгений Сергеевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки (Шелыгин Ю.А. и др., 2023). Актуальность тематики язвенного колита подтверждается эпидемиологическими данными. Заболеваемость и распространенность ЯК в развитых странах стабильно растет (Zhao M. et al., 2021). Не менее, чем в 30% случаев дебюта заболевания возникает тяжелая атака ЯК (Burisch J. et al., 2020; Zhao M. et al., 2021). Высокая частота развития тяжелой атаки ЯК, в свою очередь, обуславливает то, что уже в течение первого года после манифестации болезни, до 40% пациентов подвергаются системной гормональной терапии в условиях стационара (Burisch J. et al., 2020). Первичная эффективность лечения кортикостероидами в этой ситуации не превышает 70% (Eronen H. et al., 2021). Таким образом, до 40% пациентов с тяжелой атакой ЯК сталкиваются с неблагоприятным исходом заболевания – неэффективностью гормональной терапии и необходимостью проведения «терапии или хирургии спасения» (Белоусова Е.А. и др., 2019; Князев О.В. и др., 2020; Подольская Д.В. и др., 2021; Шапина М.В. и др., 2015; Barberio V. et al., 2021). При этом стоит отметить, что по последним данным, современная биологическая терапия высокоэффективна в отношении индукции ремиссии при тяжелой атаке ЯК. Этот факт в том числе подтверждается тем, что большое число рандомизированных исследований и систематических обзоров из разных стран посвящено изучению эффективности медикаментозной терапии 2-й линии (Barberio V. et al., 2021; Choy M.C. et al., 2019; Hanauer S. et al., 2019; Kotwani P. et al., 2020; Moore A.C. et al., 2020; Narula N. et al., 2016; Taxonera C. et al., 2022; Williams J.G. et al., 2016).

Тем не менее, до 40% больных тяжелой атакой ЯК, резистентных к гормональной терапии, по – прежнему могут быть подвергнуты радикальному хирургическому лечению, которое сопряжено с более, чем 60% частотой послеоперационных осложнений, связанных, главным образом, с затягиванием

гормональной терапии и прогрессированием имеющихся метаболических нарушений (Burisch J. et al., 2020; Clemente V. et al., 2016; Dai N. et al., 2023; Leeds I.L. et al., 2019; Williams J.G. et al., 2016).

В конечном итоге, ключевым моментом в вопросе ведения пациентов с тяжелой атакой ЯК – является попытка выделения группы пациентов со «сверхтяжелыми» проявлениями заболевания, требующей более агрессивного подхода в лечении. Для этого группа авторов Ассоциаций колопроктологов и гастроэнтерологов России выделила сверхтяжелую атаку язвенного колита (Шельгин Ю.А. и др., 2023). Однако настоящее выделение данной группы пациентов с ЯК произведено достаточно условно, без конкретных критериев.

В связи с вышеизложенным, представляется актуальным проведенное диссертационное исследование, направленное на поиск критериев сверхтяжелой атаки язвенного колита, предикторов неэффективности медикаментозной терапии и необходимости хирургического лечения в ранние сроки с лучшими результатами.

### **Степень ее разработанности**

Проблемам прогнозирования исходов лечения у пациентов со сверхтяжелой атакой ЯК, посвящены труды многих отечественных и зарубежных авторов. Однако такие аспекты, как критерии сверхтяжелой атаки и прогнозирование необходимости раннего хирургического лечения в этой группе больных в условиях российского здравоохранения изучены недостаточно. В том числе, отсутствуют данные о непосредственных результатах лечения группы пациентов со сверхтяжелой атакой.

В конечном итоге, не ясны критерии сверхтяжелой атаки ЯК, что препятствует более широкому внедрению данного понятия в повседневную клиническую практику в РФ.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения больных со сверхтяжелой атакой язвенного колита.

### **Задачи исследования**

1. Провести систематический обзор литературы и мета-анализ предикторов резистентности гормональной терапии у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита.
2. Выполнить ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с тяжелой атакой язвенного колита и сформулировать критерии сверхтяжелой атаки.
3. В проспективном когортном исследовании изучить непосредственные результаты лечения пациентов со сверхтяжелой атакой ЯК.
4. Выявить предикторы колэктомии у пациентов со сверхтяжелой атакой ЯК.

### **Научная новизна**

Впервые в РФ проведено обсервационное исследование пациентов со сверхтяжелой атакой язвенного колита. Получены данные об исходах их лечения в течение госпитализации. Так, были установлены частоты развития острых кишечных осложнений ЯК (профузное кишечное кровотечение, токсическая дилатация и перфорация ободочной кишки), выполнения колэктомии и послеоперационных осложнений, а также общая летальность.

В проспективной когорте выявлены предикторы колэктомии, получена математическая модель прогнозирования исходов на разных сроках медикаментозного лечения у пациентов со сверхтяжелой атакой язвенного колита.

### **Практическая значимость работы**

Внедрение в клиническую практику критериев сверхтяжелой атаки язвенного колита, а также выявленных предикторов колэктомии позволит улучшить результаты лечения больных. Именно построение моделей прогнозирования необходимости хирургического лечения перед началом и в ходе гормональной терапии, вероятно позволит снизить частоту острых кишечных осложнений ЯК, и тем самым добиться лучших результатов лечения пациентов, косвенно снизить экономические затраты.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Критериями сверхтяжелой атаки ЯК является сочетание эндоскопической картины «обширных, сливающихся между собой язвенных дефектов, с образованием островков слизистой оболочки» (UCEIS = 8 баллов) и метаболические нарушения (гипоальбуминемия менее 31 г/л).
2. Частота острых кишечных осложнений (профузное толстокишечное кровотечение, токсическая дилатация и перфорация ободочной кишки) во время проведения консервативной терапии у пациентов со сверхтяжелой атакой ЯК составляет 10%.
3. Частота колэктомии в течение 12 месяцев у пациентов со сверхтяжелой атакой ЯК составляет 68%, а общая летальность достигает 3%.
4. Перед инициацией гормональной терапии независимым предиктором колэктомии является уровень альбумина менее 29 г/л (ОШ = 8,1; 95% ДИ: 2,4 – 38,3), риск колэктомии при этом составил 87%.
5. На 3 сутки гормональной терапии независимыми предикторами колэктомии являются клинический индекс тяжести ЯК Мейо более 7 баллов (из 9) (ОШ = 13,3; 95% ДИ: 3,3 – 75,7) в сочетании с уровнем С – реактивного белка выше 40 мг/л (ОШ = 9; 95% ДИ: 2,4 – 46,1). Сочетание предикторов прогнозировало необходимость хирургического лечения в 96% случаев.
6. На 7 сутки проводимого лечения предиктором колэктомии являлся уровень С – реактивного белка выше 30 мг/л (ОШ = 8,3; 95% ДИ: 1,5 – 68,5), риск хирургического лечения составил 87%.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Область диссертационного исследования включает в себя построение прогностических моделей или прогнозирования необходимости проведения хирургического лечения, что соответствует п. 1 «Изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний» Паспорта специальности 3.1.9. Хирургия. Исследуемая группа больных – пациенты со сверхтяжелой атакой ЯК, нуждающиеся в специфическом лечении, что

соответствует п. 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» Паспорта специальности 3.1.9. Хирургия. Медицинские науки.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность данных исследования подтверждается достаточным размером выборки, а также современными методами исследования, соответствующими целям и задачам. Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ . Выводы и практические рекомендации подкреплены полученными данными, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Результаты исследования и основные положения диссертационной работы доложены на научных конференциях ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Также основные положения доложены на Всероссийских научных конференциях:

1. Мингазов А.Ф. «Предикторы колэктомии у пациентов со сверхтяжелой атакой язвенного колита» XII Конференция молодых ученых с международным участием (РМАНПО) «Трансляционная медицина: возможное и реальное», г. Москва, 2021 года.
2. Мингазов А.Ф. «Сверхтяжелая форма язвенного колита. Выбор тактики лечения» Всероссийская научно – практическая конференция с международным участием «Съезд колопроктологов России», г. Москва, 6-7 октября 2022 года.
3. Мингазов А.Ф. «Сверхтяжелая атака язвенного колита» «Первая объединенная научно-практическая конференция с международным участием ассоциации колопроктологов республики Беларусь и ассоциации колопроктологов», г. Витебск, 1-2 июня 2023 года.

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационной работы применяются и внедрены в практическую работу клинических отделений ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

## **Личный вклад автора**

Соискателем разработан дизайн исследования. Автор совместно с гастроэнтерологами наблюдал пациентов во время проведения медикаментозной терапии, выполнял и ассистировал на большинстве проведенных хирургических вмешательств. Вместе с тем, соискатель изучил все анамнестические и демографические данные, клинические проявления болезни и ее последствия, а также проанализировал данные лабораторных и инструментальных методов исследований. Автором проведен мета – анализ данных литературы по изучаемой теме, выполнен статистический анализ полученных данных. На основании результатов проведенного исследования были сформулированы выводы и практические рекомендации.

## **Публикации**

Результаты диссертационного исследования представлены в 4 печатных работах, в периодических журналах, рецензируемых и рекомендованных ВАК для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 30 рисунками и 15 таблицами. Список литературы содержит 109 источников, в том числе 16 отечественных и 93 зарубежных.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В результате проведенного обзора литературы было установлено отсутствие объективных критериев сверхтяжелой атаки язвенного колита. Это является существенным ограничением для проведения обсервационного исследования лечения группы пациентов со сверхтяжелой атакой ЯК. В связи с этим, в соответствии установленной задачей диссертационное исследование разделено на 2 этапа:

1. Определение критериев сверхтяжелой атаки ЯК на основании ретроспективного исследования;
2. Многоцентровое обсервационное когортное исследование пациентов со сверхтяжелой атакой, установленной на основании выявленных в ретроспективном анализе критериев.

### Ретроспективный анализ

В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» был проведен ретроспективный анализ лечения 74 пациентов с тяжелой атакой ЯК, которые находились в клинике в 2017 году (Ачкасов С.И. и др., 2020).

Все пациенты соответствовали тяжелой атаке язвенного колита, основываясь на критерии Truelove, Witts. Были проанализированы истории болезни и записи в амбулаторных картах. Всем пациентам, включенным в анализ, проводилось обследование и консервативное лечение, согласно действующим национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению язвенного колита (Шельгин Ю.А. и др., 2023).

В качестве потенциальных критериев сверхтяжелой атаки ЯК, были исследованы и фиксированы в базе данных следующие факторы: уровень сывороточного альбумина (г/л), гемоглобина (г/л), С – реактивного белка (мг/л) и характер эндоскопической картины в виде наличия обширных язвенных дефектов, а также доступные анамнестические данные. Уровень гемоглобина и

сывороточного альбумина оценивался на основании данных лабораторных исследований, независимо от факта переливания крови и ее компонентов.

Стоит заметить, что под обширными язвенными дефектами понималась эндоскопическая картина, при которой мы наблюдали выраженные воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки с образованием обширных, сливающихся между собой, глубоких, вплоть до мышечного слоя, язвенных дефектов с «островками» уцелевшей слизистой оболочки или вовсе ее отсутствие, соответствующее шкале UCEIS = 8 баллов.

### **Критерии сверхтяжелой атаки язвенного колита**

Полученные результаты многофакторного анализа использованы для построения валидационной прогностической модели – номограммы, «предсказывающей» неблагоприятный исход – необходимость хирургического лечения. На основании построенной модели выявлено, что при наличии у пациента обширных язвенных дефектов при колоноскопии (UCEIS = 8 баллов), а также значений альбумина более 31 г/л и гемоглобина более 107 г/л, риск колэктомии составлял – 85%. И напротив, при значении указанных параметров меньше заданных пороговых значений, риск колэктомии достоверно возрастал до 100%.

Таким образом, сформулированы и валидизированы следующие критерии сверхтяжелой атаки язвенного колита:

1. Наличие обширных, сливающихся между собой язвенных дефектов слизистой оболочки с образованием «островков» слизистой оболочки толстой кишки, соответствующее шкале UCEIS = 8 баллов.
2. Гипоальбуминемия менее 31 г/л.

### **Перспективное наблюдательное исследование. Материалы и методы**

Цель настоящего исследования – проанализировать непосредственные результаты лечения и выявить предикторы колэктомии у пациентов со сверхтяжелой атакой язвенного колита.

В «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» проведено многоцентровое наблюдательное проспективное когортное исследование, зарегистрированное в базе ClinicalTrials.gov Identifier: NCT0394793 (Мингазов А.Ф. и др., 2023). Период набора пациентов составил 2 года: сентябрь 2019 – сентябрь 2021 года.

**Критерии включения:**

1. Пациенты старше 18 лет со сверхтяжелой атакой ЯК;
2. Эндоскопическая картина «обширных», сливающихся язвенных дефектов (UCEIS = 8 баллов);
3. Уровень альбумина менее 31 г/л.

**Критерии невключения:**

1. Диагностированные острые кишечные осложнения ЯК (токсическая дилатация, перфорация ободочной кишки, профузное толстокишечное кровотечение);
2. Установленная неэффективность консервативной терапии тяжелой атаки ЯК. Под этим критерием понимается констатация неэффективности медикаментозного лечения пациента с тяжелой атакой ЯК в течение последних 6 месяцев.

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями была инициирована гормональная терапия препаратом преднизолон в дозировке 2 мг/кг в сутки. Проводилась пролонгированная инфузия 3% р-ра преднизолона на 250 мл 0,9% физиологического раствора, главным образом за 2 введения в первой половине дня. Сопутствующее лечение проводилось строго в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и обеспечивалось в условиях клинических отделений, а при необходимости в реанимационном отделении.

Наряду с ежедневным мониторингом состояния пациентов, проводилась оценка эффективности гормональной терапии. Для оценки эффективности гормональной терапии применялся сокращенный индекс активности ЯК Мейо, составляющий 9 баллов (без учета эндоскопической картины).

Первоначально, подсчет значения индекса Мейо производился перед началом терапии преднизолоном и далее на 3 сутки терапии для оценки

эффективности лечения. При этом, эффективность («ответ») гормональной терапии констатировалась в случаях снижения индекса Мейо на 30% и более от первоначального значения. Критериями «отсутствия ответа» являлось снижение индекса Мейо менее 30%, сохранение его на прежнем уровне или нарастание по сравнению со значением до начала лечения преднизолоном. Также, наряду с наблюдением клинического «ответа», производилась оценка и регистрация лабораторных показателей.

В общей сложности в исследование включен 71 пациент, исключений из исследования не наблюдалось. Среди всех больных, вошедших в исследование, 43 (61%) составили мужчины, медиана возраста – 35 (29, 48) лет (Таблица 9). При этом, преимущественно зарегистрированы пациенты с тотальным поражением слизистой оболочки толстой кишки – 65 (91%). Стоит отметить, что протяженность поражения устанавливалась ретроспективно по результатам контрольной колоноскопии при дальнейшей госпитализации или на основании патоморфологического исследования удаленной толстой кишки после хирургического лечения.

У 30 (42%) больных наблюдался дебют заболевания, при этом, медиана длительности анамнеза ЯК составила 12 (2, 50) месяцев. Системное лечение кортикостероидами ранее получали 45 (63%) больных, тиопуринами – 23 (32%) пациента, а биологическая терапия проводилась в 7 (10%) случаях. При этом, пациенты получали указанное лечение в период более чем 6 месяцев до настоящей сверхтяжелой атаки ЯК.

Всем пациентам при первой колоноскопии выполнена биопсия слизистой оболочки толстой кишки для проведения ПЦР с целью определения наличия цитомегаловируса. Так, ассоциация язвенного колита с ЦМВ инфекцией наблюдалась в 23 (35%) случаях.

При поступлении в клинику, перед началом гормональной терапии, медиана индекса тяжести ЯК Мейо составила максимальное значение – 9 (9, 9) баллов. Медиана альбумина составила 30 (26, 31) г/л. Также наблюдалась анемия, среднее зарегистрированное значение гемоглобина составило 104 ( $\pm$  22) г/л. В том числе

перед началом терапии отмечался высокий уровень С – реактивного белка, медиана составила 100 (48, 142) мг/л.

Медиана уровня альбумина на 3 сутки была 29 (25, 31) г/л. Медиана уровня гемоглобина была 99 (88, 105) г/л, а медиана С – реактивного белка – 34 (12, 62) мг/л. Среднее значение индекса тяжести Мейо при этом снизилась до 6 ( $\pm 1,5$ ) баллов.

Пациенты, которым терапия продолжена до 7 суток, также были комплексно оценены. Так, на данном этапе медиана кратности стула с кровью в сутки составила 2 (0, 5) раза. Средний уровень альбумина при этом был 29 ( $\pm 4,3$ ) г/л, а среднее значение гемоглобина – 107 ( $\pm 17$ ) г/л. Медиана же С – реактивного белка составляла 11 (6, 35) мг/л.

### **Непосредственные результаты лечения пациентов со сверхтяжелой атакой язвенного колита**

Гормональная резистентность констатирована у 39 (55%) больных по критериям неэффективности, описанным ранее. При этом терапия 2-й линии суммарно была инициирована 17/50 (34%) пациентам: инфликсимабом в 5 (10%) случаях, а тофацитинибом у 12 (24%) больных. Неэффективность индукционного курса терапии 2-й линии зафиксирована у 2 (3%) пациентов. В общей сложности хирургическое лечение было проведено 48 (68%) больным. Показаниями для хирургического лечения являлось констатация гормональной резистентности, потеря «ответа» у пациентов группы эффективной терапии преднизолоном на фоне усугубления метаболических показателей или развития острых кишечных осложнений ЯК. Также важно отметить, что 2 пациента были подвергнуты колэктомии по причине неэффективности индукционного курса терапии 2-й линии.

Среди всех пациентов острые кишечные осложнения развились в 7 (10%) случаях, у 3 (4,2%) из которых диагностирована токсическая дилатация. У 1 больного на фоне токсической дилатации возникла перфорация ободочной кишки. Всего было зарегистрировано 3 (4,2%) случая перфорации ободочной кишки: 1 – в правых отделах, 2 – в сигмовидной кишке. При этом медиана дней, за которые

развивается данная группа кишечных осложнений составила 3 (1, 6) дня. Профузное толстокишечное кровотечение было зарегистрировано у 2 (2,8%) пациентов на 8 и 17 сутки консервативной терапии, в 1 случае из которых на фоне «потери ответа» после индукционного курса инфликсимабом.

Летальный исход зарегистрирован в 2 (3%) случаях: у одного больного развилась тромбоэмболия легочной артерии после колэктомии, в другом – вторичный перитонит и сепсис в послеоперационном периоде.

### **Результаты сравнительного анализа**

В зависимости от результатов лечения, пациенты были разделены в группы «хирургического лечения» (48 пациентов) и эффективной «консервативной терапии» (23 пациента). По полу, протяженности поражения слизистой оболочки толстой кишки, характеру течения язвенного колита, а также по индексу массы тела группы статистически значимо не различались.

Произведен сравнительный анализ показателей непосредственных результатов лечения в группах на 3 и 7 сутки. Положительный «ответ» на 3 сутки терапии (всего пациентов в указанный срок – 69) статистически значимо реже наблюдался в группе хирургического лечения – 8/46 (17%), по сравнению с консервативной группой – 14/23 (61%), соответственно,  $p = 0,0007$ . Также и на 7 сутки терапии, среди пациентов достигших 7 суток ( $n = 50$  человек), эффект от проводимой терапии в группе хирургического лечения наблюдался у 8/27 (30%), по сравнению с группой успешного консервативного лечения у 20/23 (87%),  $p = 0,0001$ , соответственно. Сравнение производилось в зависимости от оставшегося количества пациентов по состоянию на 3 и 7 сутки.

Биологическая терапия статистически значимо чаще назначалась в группе консервативного лечения. Так, назначение препарата тофацитиниб встречалось гораздо реже – 1 (2%) в группе колэктомии, чем в группе консервативной терапии – 11 (48%),  $p = 0,0001$ . Такая же тенденция выявлена и в отношении назначения инфликсимаба: у 1 (2%) пациента в хирургической группе, в сравнении с группой консервативного лечения – 4 (17%) случая,  $p = 0,03$ .

## Сравнительный анализ параметров оценки эффективности гормональной терапии

При сравнении медиана уровня альбумина на момент госпитализации была статистически значимо ниже в группе хирургического лечения – 28 г/л, чем в группе консервативной терапии – 31 г/л ( $p = 0,002$ ). На 3 сутки проводимой гормональной терапии, медиана уровня альбумина оказалась также ниже в группе хирургического лечения – 28 г/л, по сравнению с группой консервативной терапии – 30 г/л ( $p = 0,009$ ). На 7 сутки сохранялась та же тенденция, средний уровень альбумина оказался статистически значимо ниже в группе хирургического лечения – 28 г/л, по сравнению с 32 г/л в группе лекарственного лечения ( $p = 0,0002$ ) (рисунок 1).

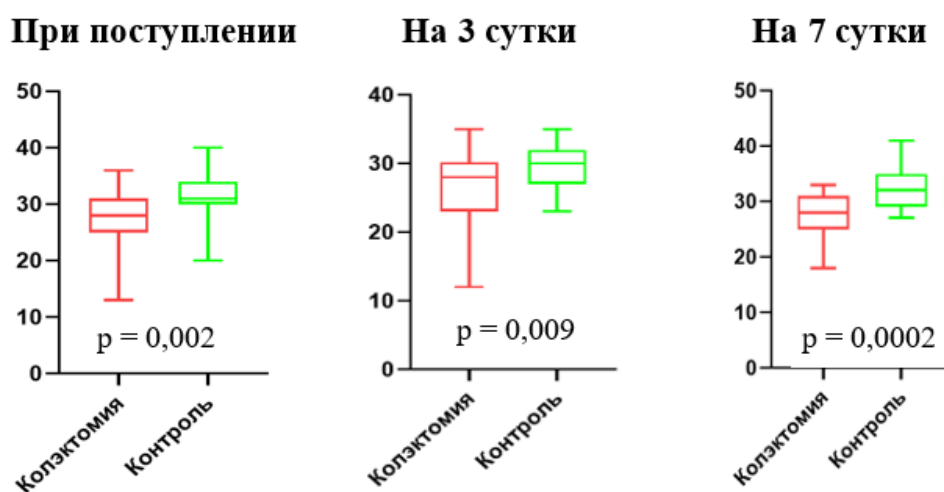


Рисунок 1 – Уровни альбумина в группах при поступлении, на 3 и 7 сутки лечения

На момент поступления в клинику медиана уровня С – реактивного белка в группе хирургического лечения – 95 (51, 139) мг/л не отличалась от контрольной группы – 106 (16, 160),  $p = 0,8$ . На 3 сутки медиана С – реактивного белка оказалась выше у оперированных пациентов – 36 (19, 67) мг/л, в сравнении с группой консервативной терапии – 13 (7, 61),  $p = 0,03$ . На 7 сутки также медиана СРБ была

выше в группе колэктомии 22 (9, 49), по сравнению с группой успешного медикаментозного лечения – 8 (2, 11),  $p = 0,0003$  (рисунок 2).

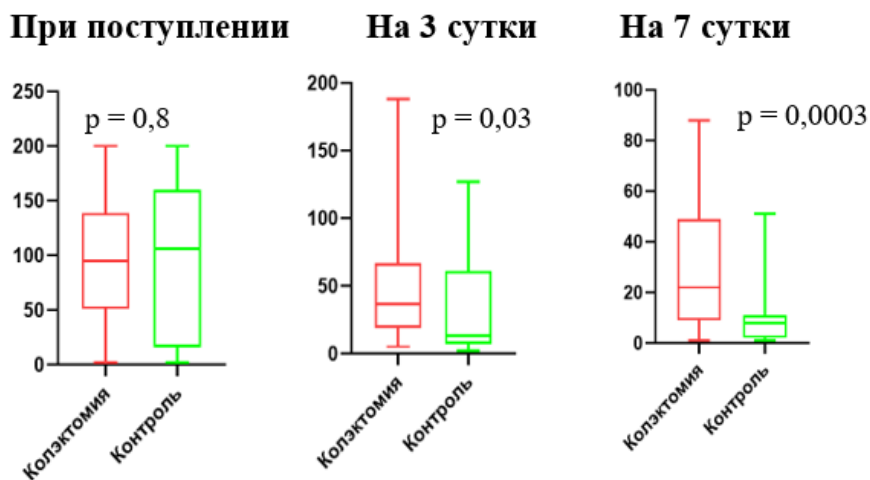


Рисунок 2 – Уровни С-реактивного белка в группах при поступлении, на 3 и 7 сутки лечения

Перед началом лечения средний уровень гемоглобина в группах не различался: 103 ( $\pm 22$ ) и 105 ( $\pm 22$ ) г/л, соответственно,  $p = 0,7$ . На 3 сутки также различия между средними значениями выявлено не было: 100 ( $\pm 19$ ) и 103 ( $\pm 18$ ) г/л, соответственно,  $p = 0,5$ . На 7 сутки гемоглобин был статистически значимо ниже в группе колэктомии – 102 ( $\pm 19$ ) г/л, чем в группе консервативного лечения – 112 ( $\pm 13$ ) г/л,  $p = 0,03$  (рисунок 3).

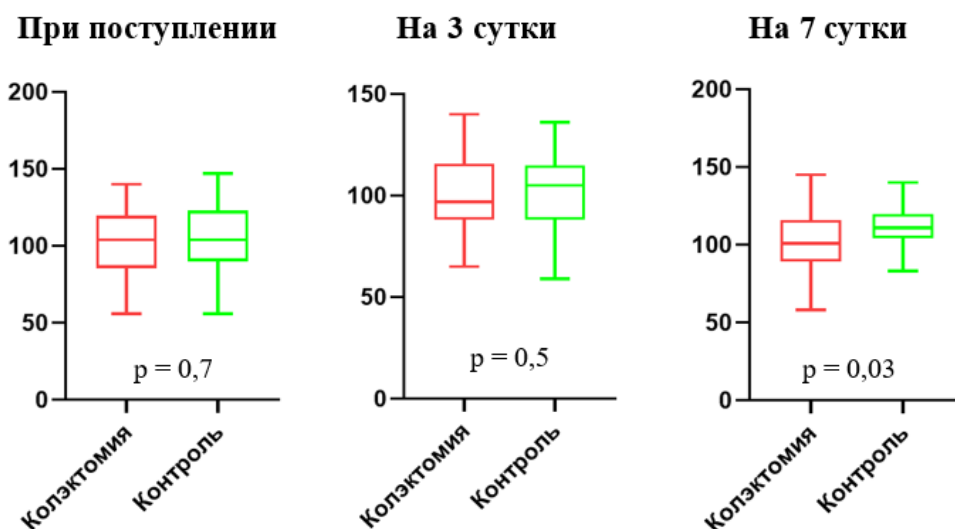




Рисунок 3 – Уровни гемоглобина в группах при поступлении,  
на 3 и 7 сутки лечения

Медиана сокращенного индекса Мейо на момент начала терапии была выше в группе хирургического лечения – 9 (9, 9), по сравнению с группой контроля – 9 (8, 9),  $p = 0,05$ . На 3 сутки лечения также значение индекса был выше у оперированных пациентов –  $7 (\pm 1)$  и  $5 (\pm 1)$ , соответственно,  $p = 0,0001$ .

### Факторный анализ предикторов колэктомии

В результате многофакторного анализа выявлено, что достоверным независимым предиктором колэктомии перед началом лечения являлся уровень альбумина менее 29 г/л (ОШ = 8,6; 95% ДИ: 2,5 – 39,9,  $p = 0,002$ ).

На 3 сутки независимыми предикторами колэктомии были: уровень С-реактивного белка более 40 мг/л (ОШ = 9; 95% ДИ: 2,4 – 46,1,  $p = 0,003$ ) и значение индекса Мейо выше 7 баллов (ОШ = 13,3; 95% ДИ: 3,3 – 75,7,  $p = 0,0009$ ). Единственным предиктором колэктомии на 7 сутки стал уровень С – реактивного более 30 мг/л (ОШ = 5,5; 95% ДИ: 1,2, 41,2,  $p = 0,05$ ).

### Анализ кумулятивного риска колэктомии

Риск колэктомии у пациентов с уровнем альбумина перед лечением  $\leq 29$  г/л составлял 87%, по сравнению с уровнем альбумина  $\geq 29$  г/л – 55%, что являлось статистически значимо больше ( $p = 0,0005$ , ОР = 3,2; 95%ДИ: 1,6 – 6,5) (рисунок 4).

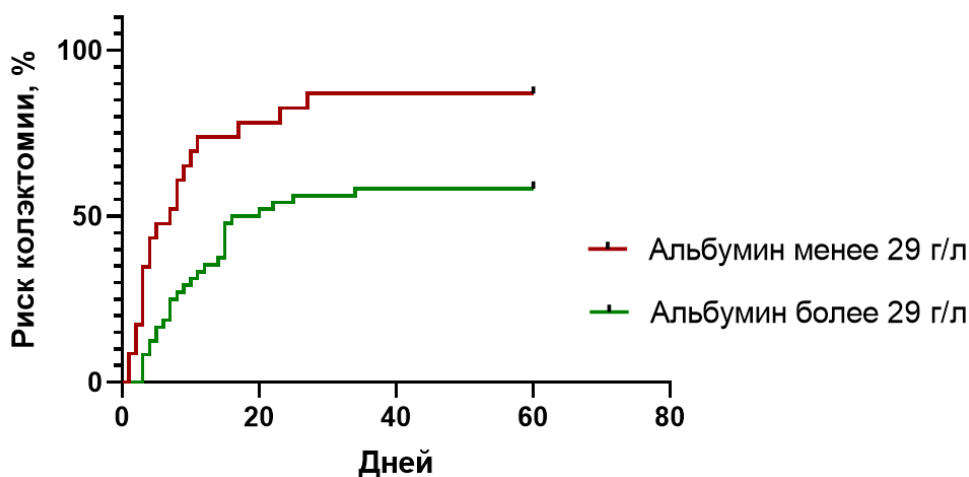


Рисунок 4 – Кумулятивный риск колэктомии в зависимости от уровня альбумина при поступлении

На 3 сутки лечения при сочетании уровня С – реактивного белка  $\geq 40$  мг/л и индекса Мейо  $\geq 7$  баллов риск колэктомии составлял 96%, а при отсутствии указанных значений предикторов – 66%, что также статистически значимо больше ( $p = 0,03$ , отношение рисков = 2,4; 95%ДИ: 1,1 – 5,1). При этом, медиана до наступления колэктомии составила 10 дней и 17 дней, соответственно. На 7 сутки терапии при уровне С – реактивного белка  $\geq 30$  мг/л риск колэктомии составлял 87%, а при отсутствии указанного значения предиктора – 40%, что также статистически значимо больше ( $p = 0,001$ , отношение рисков = 4,6; 95%ДИ: 1,8 – 11,6). При этом, медиана до наступления колэктомии составила 14 дней и 25 дней, соответственно (рисунок 5).

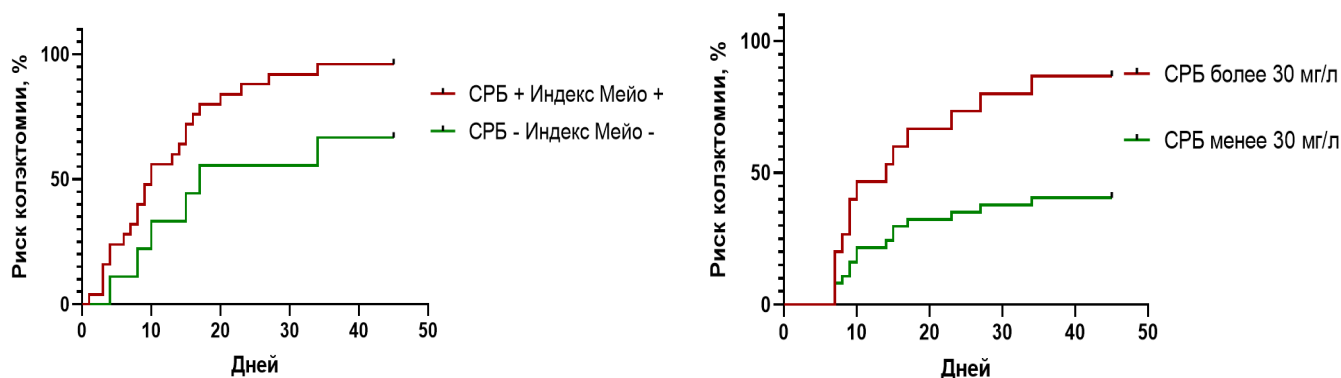


Рисунок 5 – Кумулятивный риск колэктомии в зависимости от уровня альбумина на 3 и 7 сутки терапии

## ВЫВОДЫ

1. На основании систематического обзора и мета – анализа выявлены потенциальные предикторы гормональной резистентности у пациентов с тяжелой атакой ЯК. Уровень альбумина при поступлении был ниже в группе неблагоприятного исхода (разница средних:  $-4,1$  ( $-4,5 - -3,7$ ),  $p = 0,00001$ ). Уровень альбумина на 3 сутки лечения также ниже у оперированных пациентов (разница средних:  $-4,3$  ( $-5,5 - -3,2$ ),  $p = 0,00001$ ). С – реактивный белок в группе

консервативного лечения был ниже перед началом (разница средних: 33,3 (29,9 – 36,7),  $p = 0,00001$ ) и на 3 сутки лечения (разница средних: 24,8 (18,2 – 31,4),  $p = 0,00001$ ). Уровень гемоглобина был незначительно, но статистически значимо ниже в группе неблагоприятного исхода (разница средних: -8 (-10,1 – -5,8),  $p = 0,00001$ ). Наличие обширных язвенных дефектов (шкала UCEIS  $\geq 7$  баллов) сопряжено с значительно большей вероятностью неблагоприятного исхода (ОШ = 4,5; 95% ДИ: 3,2 – 6,5;  $p = 0,00001$ ).

2. После проведенного ретроспективного анализа получена валидационная прогностическая модель (AUC = 0,93) сверхтяжелой атаки язвенного колита: уровень гемоглобина  $\leq 107$  г/л (ОШ = 0,88; 0,79 – 0,99), альбумина  $\leq 31$  г/л (ОШ = 0,67; 95% ДИ: 0,48 – 0,9), наличие обширных язвенных дефектов при колоноскопии (ОШ = 292,6; 95% ДИ: 17,1 – 499,5). При сочетании всех имеющихся признаков риск неблагоприятного исхода составляет 100%.

3. В ходе многоцентрового обсервационного проспективного исследования впервые установлены клинически важные исходы сверхтяжелой атаки язвенного колита: частота колэктомии в течение 12 месяцев – 68%, острых кишечных осложнений – 10%, общая летальность – 3%.

4. На основании регрессионного анализа построены прогностические модели для разных сроков гормональной терапии. Перед началом лечения единственным предиктором колэктомии является уровень альбумина  $\leq 29$  г/л (ОШ = 8,1; 95% ДИ: 2,4 – 38,3;  $p = 0,002$ ). На 3 сутки проводимого лечения – уровень С – реактивного белка  $\geq 40$  мг/л (ОШ = 9; 95% ДИ: 2,4 – 46,2;  $p = 0,003$ ) и сокращенного индекса Мейо  $\geq 7$  баллов (ОШ = 13,3; 95% ДИ: 3,3 – 75,7;  $p = 0,0009$ ). На 7 сутки лечения преднизолоном единственным предиктором является уровень С – реактивного белка  $\geq 30$  мг/л (ОШ = 8,3; 95% ДИ: 1,5 – 68,5;  $p = 0,02$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предлагаемую номограмму следует применять при стратификации пациентов с тяжелой атакой язвенного колита. Так, при наличии обширных, сливающихся между собой язвенных дефектов (UCEIS = 8 баллов) и

метаболических нарушений (гипоальбуминемия менее 31 г/л и анемия менее 107 г/л) следует классифицировать тяжесть атаки, как сверхтяжелую.

2. На 3 сутки гормональной терапии следует комплексно оценить эффективность терапии путем подсчета сокращенного индекса Мейо и анализа уровня С – реактивного белка. При сохранении высокого значения индекса Мейо (снижение менее 30%) в совокупности с значением С – реактивного белка более 40 мг/л – трактовать ситуацию как «отсутствие ответа» на терапию кортикостероидами. При отсутствии возможности проведения биологической терапии – выполнять хирургическое лечение.

3. При продолжении терапии до 7 суток, также следует комплексно оценить эффективность терапии в указанный срок. При повышении С – реактивного белка выше 30 мг/л через 7 суток терапии преднизолоном у больного со сверхтяжелой атакой ЯК – трактовать ситуацию как «отсутствие ответа». При отсутствии возможности проведения биологической терапии – выполнять хирургическое лечение.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Мингазов, А.Ф. Предикторы неблагоприятного исхода терапии кортикостероидами у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита (систематический обзор и метаанализ) / А.Ф. Мингазов, О.И. Сушков, Б.Р. Каланов [и др.] // Колопроктология. – 2024. – Т. 23, № 1(87). – С. 172-180. – DOI: 10.33878/2073-7556-2024-23-1-172-180.

2. Мингазов, А.Ф. Факторы риска колэктомии у больных сверхтяжелой атакой язвенного колита / А.Ф. Мингазов, А.В. Варданян, О.И. Сушков [и др.] // Колопроктология. – 2023. – Т. 22, № 1(83). – С. 45-53. – DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-45-53.

3. Ачкасов, С.И. Неэффективность тазовых тонкокишечных резервуаров у больных язвенным колитом / С.И. Ачкасов, А.Э. Куликов, **А.Ф. Мингазов** [и др.] // Колопроктология. – 2022. – Т. 21, № 3(81). – С. 10-18. – DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-3-10-18.

4. Ачкасов, С.И. Предикторы колэктомии у пациентов со сверхтяжелым язвенным колитом / С.И. Ачкасов, М.В. Шапина, В.В. Веселов, А.В. Варданян, **А.Ф. Мингазов** [и др.] // Колопроктология. – 2020. – Т. 19, № 3(73). – С. 37-48. – DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ДИ – доверительный интервал

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

СА – сверхтяжелая атака

ЯК – язвенный колит

UCEIS (Ulcerative colitis Endoscopic Index of Severity) – шкала эндоскопической активности язвенного колита