

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени  
А.Н. Рыжих» Минздрава России

*На правах рукописи*

**Мингазов Айрат Фанилевич**

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

3.1.9. Хирургия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
член-корр. РАН, доктор медицинских наук,  
профессор С.И. Ачкасов

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. СВЕРХТЯЖЕЛАЯ АТАКА ЯЗВЕННОГО КОЛИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ .....	10
1.1 Определение, эпидемиология и классификация язвенного колита .....	10
1.2 Сверхтяжелая атака язвенного колита .....	10
1.3 Лечение сверхтяжелой атаки язвенного колита.....	12
1.4 Показания к хирургическому лечению .....	15
1.5 Прогнозирование исходов лечения. ....	16
1.6 Систематический обзор и метаанализ предикторов неэффективности гормональной терапии у пациентов с тяжелым язвенным колитом.....	20
1.6.1 Методология систематического обзора .....	20
1.6.2 Статистический анализ .....	21
1.6.3 Критерии включения и отбор материала .....	21
1.6.4 Результаты поиска.....	22
1.6.5 Риск систематической ошибки .....	25
1.6.6 Результаты метаанализа .....	26
1.7 Предикторы гормональной резистентности.....	33
1.8 Выводы по главе 1 .....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	40
2.1 Структура диссертационного исследования .....	40
2.2 Статистическая обработка.....	40
2.3 Ретроспективное исследование.....	42
2.3.1 Пациенты и методы.....	42
2.3.2 Результаты сравнительного и факторного анализов .....	45
2.3.3 Построение валидационной прогностической модели сверхтяжелой атаки ЯК .....	48
2.3.4 Резюме .....	49

2.4 Проспективное исследование .....	50
2.4.1 Критерии отбора пациентов .....	50
2.4.2 Дизайн исследования .....	51
2.4.3 Характеристика пациентов.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ОБСЕРВАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	58
3.1 Непосредственные результаты лечения.....	58
3.2 Сравнительная характеристика.....	61
3.3 Сравнительный анализ переменных .....	63
3.3.1 Альбумин .....	63
3.3.2 С-реактивный белок.....	64
3.3.3 Гемоглобин .....	66
3.3.4 Индекс Мейо .....	67
3.4 ROC-анализ числовых показателей.....	68
3.5 Однофакторный анализ потенциальных предикторов колэктомии.....	69
3.6 Логистическая регрессия и построение прогностических моделей предикторов колэктомии на разных сроках лечения.....	70
3.7 Анализ кумулятивного риска колэктомии .....	74
3.8 Анализ эффективности биологической терапии.....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	83
ВЫВОДЫ .....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Согласно современным представлениям, язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [16]. Актуальность тематики язвенного колита подтверждается эпидемиологическими данными. Заболеваемость и распространенность ЯК в развитых странах стабильно растет [109]. Не менее, чем в 30% случаев дебюта заболевания возникает тяжелая атака ЯК [30, 109]. 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 [30]. Первичная эффективность лечения кортикостероидами в этой ситуации не превышает 70% [44]. Таким образом, до 40% пациентов с тяжелой атакой ЯК сталкиваются с неблагоприятным исходом заболевания – неэффективностью гормональной терапии и необходимостью проведения «терапии или хирургии спасения» [3, 8, 12, 15, 23]. 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 [22, 34, 53, 64, 76, 78, 96, 103].

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 [30, 35, 40, 67, 103].

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 [16]. 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. XII Конференция молодых ученых с международным участием (РМАНПО) «ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА: ВОЗМОЖНОЕ И РЕАЛЬНОЕ», 2021 год;

2. Мингазов А.Ф. Сверхтяжелая форма язвенного колита. Выбор тактики лечения, г. Москва 6-7.10.22 Всероссийская НПК с международным участием «Съезд колопроктологов России».

3. Мингазов А.Ф. «Сверхтяжелая атака язвенного колита» 1-2 июня 2023 года (2 июня) «Первая объединенная научно-практическая конференция с международным участием ассоциации колопроктологов республики Беларусь и ассоциации колопроктологов», г. Витебск.

### **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.

# ГЛАВА 1. СВЕРХТЯЖЕЛАЯ АТАКА ЯЗВЕННОГО КОЛИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

## 1.1 Определение, эпидемиология и классификация язвенного колита

Систематический обзор обсервационных исследований Zhao et al., продемонстрировал, что заболеваемость ЯК достигает 44 на 100 тыс. человек в год и продолжает расти. Распространенность при этом, составила 432 на 100 000 тысяч человек. Особого внимания заслуживает то, что у каждого третьего пациента с ЯК диагностируется тотальное поражение слизистой оболочки толстой кишки, а у каждого четвертого из оставшихся такой объем воспалительного поражения будет иметь место в течение 5 лет с момента возникновения заболевания [109]. В Российской Федерации эпидемиологические сведения о заболеваемости и распространенности фактически отсутствуют. По данным литературы пик заболеваемости отмечается между 20 и 30, а также 60 и 70 годами жизни. При этом, заболеваемость приблизительно одинакова у мужчин и женщин [16].

В настоящее время в действующих зарубежных и отечественных клинических рекомендациях выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки язвенного колита [12, 53, 77, 87]. Данная классификация предложена авторами Truelove, Witts еще в 1955 году при описании первого исследования по применению кортизона при тяжелом ЯК [99].

## 1.2 Сверхтяжелая атака язвенного колита

С момента широкого внедрения гормональной терапии в клиническую практику различные авторы пытаются выделить группу пациентов высокого риска неэффективности медикаментозного лечения, у которых оправданным подходом было бы выполнение колэктомии в более ранние сроки с вероятно

лучшими результатами. Сверхтяжелая атака (СА) характеризуется высокой частотой гормональной резистентности, а также высоким риском острых кишечных осложнений ЯК [10, 11, 25, 28, 93, 106].

В объединенных клинических рекомендациях Ассоциаций гастроэнтерологов и колопроктологов России в 2017 году была дополнительно выделена сверхтяжелая атака ЯК. При этом указываются следующие критерии сверхтяжелой атаки: диарея более 10-15 раз в сутки, лихорадка выше 38°C, нарастающее падение уровня гемоглобина, гипоальбуминемия, электролитные сдвиги и уровень С-реактивного белка кратно выше референсных значений [7]. Однако, предложенные параметры, вероятно, не в полной мере отражают характерные для СА особенности.

Термин «сверхтяжелая атака» ЯК принят в России, а также некоторых зарубежных клинических рекомендациях. Так, в американских национальных клинических рекомендациях (The ASCRS guidelines 2021) описывается «фульминантный» колит, приравнивая этот термин к «септическому» или «токсическому мегаколону», тем самым подчеркивая тяжесть и особое положение этой группы больных [56].

Авторы клинических рекомендаций по хирургическому лечению ЯК Европейской организации по изучению Язвенного колита и болезни Крона (ЕССО Guidelines 2022) выделяют «острый тяжелый ЯК», к которому могут быть применены более агрессивные подходы в лечении [91].

Выделение сверхтяжелой атаки и применение иных алгоритмов в лечении, вероятно, может позволить улучшить результаты хирургического лечения за счет оптимизации сроков. По данным когортного исследования Leeds L. et al. хирургическое лечение пациентов с фульминантной атакой ЯК, сопряжено с высокой частотой послеоперационных осложнений, достигающей 60%. При этом, выполнение раннего хирургического вмешательства (в течение 3 суток от начала гормональной терапии) сопряжено со значительно меньшим риском послеоперационных осложнений (ОР = 0,65; 95% ДИ: 0,4 – 0,97; p = 0,03) и летального исхода (ОР = 0,18; 95% ДИ: 0,08 – 0,4; p = 0,001) [67]. Во многом, это

связано с влиянием метаболических нарушений, и, прежде всего, с гипоальбуминемией, которая усугубляется ввиду тяжелого аутоиммунного воспалительного процесса и, вероятно, затягивания медикаментозного лечения при заведомо отсутствующей эффективности терапии [51, 68, 79]. В этих случаях, по некоторым данным, при снижении уровня альбумина менее 30 г/л, послеоперационная летальность может достигать 5% [79].

### **1.3 Лечение сверхтяжелой атаки язвенного колита**

Предметом многочисленных дискуссий является консервативное лечение сверхтяжелой атаки ЯК. Особого внимания заслуживают своевременная констатация неэффективности медикаментозной терапии, что возможно осуществить только на основании объективных критериев – предикторов, и выбор оптимальных сроков для хирургического лечения. При этом, ведущую роль в принятии решений играет мультидисциплинарная команда, состоящая из гастроэнтеролога, хирурга – колопроктолога и эндоскописта. Задачей консилиума является выбор длительности гормональной терапии, определение возможности для проведения терапии 2 – й линии и своевременное установление показаний для хирургического лечения на основании объективных критериев.

Основная цель терапии как тяжелой, так и сверхтяжелой атак ЯК – это достижение бесстероидной ремиссии [14, 16]. Препаратами лечения первой линии с целью инициации ремиссии являются системные кортикостероиды, в частности преднизолон в дозировке 2 мг/кг в сутки [6, 16, 56, 81]. В частности, авторы клинических рекомендаций ЕССО провели мета – анализ рандомизированных исследований и представили данные об эффективности кортикостероидов при лечении тяжелой атаки ЯК (ОР = 2,8; 95%ДИ: 1,8 – 4,5) [81]. В исследовании Egonen et al., продемонстрированы результаты лечения 217 пациентов с тяжелой атакой ЯК, которым был проведен первый курс гормональной терапии. Несмотря на то, что у 85% пациентов терапия кортикостероидом оказалось эффективной, в дальнейшем в 69% случаев потребовалось повторное лечение в связи с рецидивом

заболевания, в том числе с госпитализацией в стационар у 48% больных. Более того, 70% пациентов понадобилось проведение иммуносупрессии азатиоприном, а 17% была инициирована и проводилась биологическая терапия в течение 1 года. В конечном итоге, 26% пациентов в связи с неэффективностью терапии потребовалось плановое, либо срочное хирургическое вмешательство [44].

Важным аспектом гормональной терапии, безусловно, является длительность ее проведения. В последних изданиях зарубежных и отечественных клинических рекомендаций транслируется единое мнение о том, что первая оценка эффективности гормональной терапии должна быть проведена на 3 сутки. В случае развивающейся стероидорезистентности в кратчайшие сроки целесообразно прибегнуть к биологической терапии, что возможно осуществить только при отсутствии риска развития острых кишечных осложнений ЯК [16, 56, 81].

В Российской Федерации для индукции ремиссии у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита, в качестве терапии 2 – й линии рекомендованы инфликсимаб и циклоспорин. Оба препарата весьма эффективны в достижении ремиссии у пациентов с тяжелым рефрактерным ЯК, что подтверждается данными систематического обзора Barberio et al., в котором были обобщены результаты плацебо – контролируемых исследований препаратов инфликсимаб (ОР = 0,4; 95% ДИ: 0,2 – 0,6) и циклоспорин (ОР = 0,4; 95% ДИ: 0,2 – 0,8) [24].

Циклоспорин А – препарат, относящийся к группе иммунодепрессантов, ингибитор кальциневрина [9]. По данным современной литературы, циклоспорин по – прежнему используется в современной клинической практике, а эффективность в индукции им ремиссии достигает 70% в течение 1 месяца от начала лечения [45]. Несмотря на описанную эффективность препарата, в нашей стране, циклоспорин используется крайне редко по причине необходимости постоянного контроля его концентрации в крови [93]. Ограничением для использования циклоспорина также является невозможность его длительного приема в поддерживающем режиме из-за большого числа побочных эффектов [13, 24].

В свою очередь, ингибитор провоспалительного цитокина фактор некроза опухоли – альфа (инфликсимаб) демонстрирует свою эффективность и безопасность у пациентов с рефрактерным тяжелым ЯК по данным рандомизированных исследований [15, 63, 85, 87, 88, 103]. Последние систематические обзоры и метаанализы подтверждают эффективность применения инфликсимаба в отношении снижения риска колэктомии. При этом, стоит отметить, что постулируется наличие дополнительных возможностей эскалации дозировки препарата в случае недостаточного ответа на лечение [31, 71]. По данным метаанализа авторов клинических рекомендаций ЕССО, инфликсимаб демонстрировал высокую эффективность в отношении индукции ремиссии, в сравнении с плацебо (ОР = 2,2; 95%ДИ: 1,8 – 2,7) [74]. Несмотря на это, согласно результатам рандомизированного контролируемого исследования CONSTRUCT, в 40% случаев у пациентов с рефрактерным ЯК наблюдается неэффективность терапии ингибитором ФНО $\alpha$  [103].

По мнению некоторых авторов это может быть связано с глубиной метаболических нарушений, главным образом с гипоальбуминемией. В эксперименте Kevans et al. описана прямая взаимосвязь между низким уровнем альбумина (менее 35 г/л) в сыворотке крови со снижением периода полувыведения и повышением клиренса инфликсимаба. Установлено, что при указанном уровне гипоальбуминемии у пациентов с тяжелой атакой ЯК, не ответивших на терапию инфликсимабом, период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составлял около 5 дней, что статистически значимо короче более чем на 2 дня, по сравнению с пациентами в группе эффективной терапии препаратом ( $p = 0,005$ ). Клиренс инфликсимаба, в свою очередь, был статистически значимо выше в группе неэффективной терапии в 2 раза (около 0,9 л/сут) ( $p = 0,012$ ) [60].

Противоположным эффектом обладает пероральный антицитокиновый препарат – тофацитиниб. В отличие от инфликсимаба, тофацитиниб не антагонизирует провоспалительным цитокинам в сыворотке крови, а ингибирует их выработку, блокируя рецепторы янус – киназы 1,3 на поверхности Т – клеток, тем самым приводит к достижению ремиссии у больных тяжелым ЯК [84]. По данным

авторов рекомендаций ЕССО, тофацитиниб имеет максимальное значение эффективности в отношении индукции ремиссии у пациентов с тяжелым ЯК, по сравнению с биологическими препаратами другого механизма действия (ОР = 3,3; 95%ДИ: 1,9 – 5,4) [81].

Высокая эффективность тофацитиниба у пациентов с резистентным к терапии, в том числе биологической, является многообещающим фактом в лечении пациентов с тяжелым ЯК [49]. С 2023 года этот препарат может быть использован для индукции ремиссии у пациентов со сверхтяжелой атакой ЯК по решению консилиума [16].

В частности, стоит обратить внимание, что тофацитиниб может быть использован при неэффективности других биологических препаратов. Это подтверждает систематический обзор Taxonera et al, в который было включено 1162 пациентов со стероидорезистентным, бионаивным тяжелым ЯК. В результате анализа было продемонстрировано, что при проведении индукционного курса тофацитинибом 38,3% пациентов достигли клинической ремиссии без нежелательных реакций. Несмотря на это, стоит обратить внимание, что судьба оставшейся доли пациентов осталась неизвестной [96]. Вероятно, большая часть из них была подвергнута хирургическому лечению, что, по нашему мнению, может соответствовать группе пациентов высокого риска неэффективности консервативной терапии – сверхтяжелой атаки язвенного колита, характеризующейся высокой частотой гормональной резистентности и «потери ответа» на биологическую терапию.

#### **1.4 Показания к хирургическому лечению**

Тяжесть клинических проявлений у больных сверхтяжелой атакой ЯК диктует необходимость проведения интенсивной терапии, а в ряде случаев – хирургического лечения, направленного на удаление толстой кишки при неэффективности медикаментозной терапии. По данным литературы, частота колэктомии в общей популяции больных язвенным колитом достигает 10% [109].

Обращает на себя внимание опубликованный в мае 2023 года систематический обзор Panu Wetwittayakhleng et al., получивший кумулятивный риск колэктомии по данным обсервационных исследований, опубликованных за последние 40 лет. В результате, риск колэктомии не отличался у пациентов в разные периоды времени указанного промежутка [102].

У пациентов с тяжелой и сверхтяжелой атакой ЯК, несмотря на все достижения в области биологической терапии, частота хирургического лечения по данным исследований варьирует от 20% до 40% [30, 44, 103]. По результатам анализа национальной хирургической базы США было продемонстрировано, что частота срочных колэктомий по поводу неэффективности медикаментозной терапии статистически сохраняется на прежнем уровне и составляет 42% в 2011 году, в сравнении с 46% в 2018 году у пациентов с тяжелым ЯК ( $p = 0,44$ ). Стоит заметить, что в исследовании отмечено статистически значимое снижение числа колэктомий по экстренным показаниям с 21% в 2006 году до 8% в 2018 году,  $p = 0,0001$  [1].

На сегодняшний день показаниями к экстренному хирургическому лечению являются острые кишечные осложнения ЯК, такие как токсическая дилатация, перфорация ободочной кишки и профузное толстокишечное кровотечение [16]. По данным литературы, такие осложнения развиваются лишь у 10% пациентов, которым проводится терапия тяжелой атаки ЯК [25]. Основная доля хирургических вмешательств выполняется по причине неэффективности консервативной терапии. К неэффективности медикаментозного лечения относят гормональную резистентность и зависимость, а также отсутствие или потерю ответа на биологическую терапию [16].

### **1.5 Прогнозирование исходов лечения**

Как уже говорилось ранее, важное значение в лечении пациентов со сверхтяжелым ЯК придают мультидисциплинарному взаимодействию [16]. Для повышения эффективности консилиума необходимы объективные критерии,



позволяющие прогнозировать исходы лечения на разных его этапах и не прибегать к неоправданно длительной терапии в отдельных случаях.

Поиск методов прогнозирования начался еще в 1955 году, когда Truelove и Witts разрабатывали классификацию ЯК, основной целью которой была стратификация больных по риску гормональной резистентности [99]. В последующем в практику была внедрена биологическая терапия и поиски универсальных методов прогнозирования и классификации больных ЯК были продолжены и происходят до сегодняшнего дня по причине отсутствия единого понимания в этом вопросе [26, 27, 43, 57, 86, 100].

В роли предикторов неэффективности медикаментозной терапии и необходимости колэктомии могут выступать различные клинические параметры. Еще в прошлом веке широко использовали параметр «частоты стула» в различных индексах. Так, кратность стула более 12 раз на 2-й день терапии кортикостероидами, была ассоциирована с 55% вероятностью колэктомии в ретроспективном исследовании. В тоже время частота дефекаций, превышающая 8 раз на 3-й день лечения кортикостероидами, была ассоциирована с хирургическим лечением уже в 85% случаев [98].

Особое место в развитии принципов прогнозирования исходов тяжелой атаки ЯК занимали разработка и внедрение в практику различных клинических прогностических индексов [5, 20, 31, 32, 39]. Основными компонентами этих индексов являлись такие показатели, как кратность жидкого стула с кровью в сочетании со значениями воспалительных маркеров крови в динамике. Так, например, при сохранении частоты стула с кровью до 8 раз в сутки и уровне С – реактивного белка выше 45 мг/л на 3 сутки лечения преднизолоном, риск колэктомии составлял около 85 % – это так называемый «Оксфордский индекс» [29, 75].

Другой пример – индекс «Edinburg», который позволяет прогнозировать эффективность терапии кортикостероидами на 3 сутки. В соответствии с индексом, пациенты стратифицируются на группы высокого, умеренного и низкого риска колэктомии в зависимости от значения бальной шкалы. При этом

по баллам суммируется наличие таких параметров, как частота стула от 4 до 9 раз в сутки, альбумин при поступлении менее 30 г/л, а также рентгенологическая картина расширения ободочной кишки более 55 мм на 3 сутки лечения, что позволяет стратифицировать высокий риск необходимости хирургического лечения [50, 55, 71].

Наиболее современный и характеризующий выраженность сверхтяжелой атаки ЯК – индекс «Lindgren» или «шкала фульминантного ЯК». Значение индекса вычисляется по формуле «кратность стула с кровью  $\times 0.14 \times$  уровень С – реактивного белка». Так, при значении индекса более 8 пунктов на 3 сутки терапии кортикостероидами, риск колэктомии составляет более 69% [71, 97].

Группа авторов Bernardo et al. в обсервационном исследовании сравнили различные индексы в свете прогнозирования неэффективности терапии кортикостероидами, «терапии спасения» и вероятности колэктомии. В результате исследования было показано, что индекс «Lindgren» обладал лучшей диагностической ценностью в прогнозировании гормональной резистентности (площадь под кривой = 0,86; 95% ДИ: 0,78 – 0,93), а также был независимым предиктором колэктомии (ОШ = 1,8; 95% ДИ: 1,3 – 2,5). Стоит отметить, что другие шкалы в рамках этого исследования демонстрировали прогностическую ценность, несколько уступающую индексу «Lindgren» [27].

Однако, несмотря на изученную диагностическую ценность различных индексов и шкал, при широком использовании антицитокиновых препаратов, применимость данных индексов на сегодняшний день почти полностью утрачена.

В этой связи, особый интерес представляет один из немногих систематических обзоров, обобщивший данные по предикторам колэктомии. Малое число систематических обзоров по теме предикторов у пациентов с тяжелым ЯК связано с выраженной гетерогенностью данных в исследованиях – значения переменных представлены в широком интервале в многочисленных статьях. При этом подавляющее большинство работ являются ретроспективными, что обуславливает высокий риск систематической ошибки. В метаанализ Dias et al. было включено 20 обсервационных исследований. В результате было

выявлено, что такие факторы, как женский пол (ОШ = 0,8; 95% ДИ: 0,7 – 0,9) и курение (ОШ = 0,5; 95% ДИ: 0,3 – 0,9) значимо снижали вероятность колэктомии у пациентов с тяжелой атакой ЯК. Факторами, повышающими вероятность колэктомии, являлись тотальное поражение толстой кишки (ОШ = 3,7; 95% ДИ: 2,4 – 5,7), а также многократная системная гормональная терапия в анамнезе (ОШ = 2,1; 95% ДИ: 1,1 – 4,2). По мнению авторов, изученные параметры имеют ключевое значение в прогнозировании исходов у больных тяжелым ЯК [43].

Особого внимания заслуживает то, что в последние десятилетия ведется активный поиск универсальных и более чувствительных лабораторных и инструментальных предикторов неэффективности гормональной терапии у пациентов с тяжелым ЯК. Главным образом, к таким предикторам относится эндоскопическая картина состояния слизистой оболочки толстой кишки и различные лабораторные маркеры, прямо или опосредованно демонстрирующие тяжесть воспалительных изменений в динамике.

В литературе на сегодняшний день описаны 2 основные эндоскопические шкалы для оценки тяжести поражения ЯК при колоноскопии: UCEIS (8 баллов) и MES (3 балла) [42, 74]. В соответствии с данными исследований, указанные шкалы с высокой диагностической ценностью отражают степень выраженности воспалительных изменений и глубиной метаболических нарушений а также, соответственно, ассоциированы с высокой вероятностью неэффективности медикаментозной терапии [46, 80, 108].

К лабораторным маркерам, позволяющим прогнозировать неэффективность медикаментозной терапии, относят уровень альбумина, С – реактивного белка и гемоглобина. Указанные маркеры также представляют практический интерес, в связи с широкой доступностью описанных лабораторных параметров [82, 101]. Однако, стоит заметить, что представленные в литературе работы по данной тематике сильно разнятся по своему дизайну и, как правило, имеют недостаточный объем данных, а также крайне разнородны. Это послужило причиной того, что нами был проведен систематический обзор и мета – анализа

наиболее встречающихся и универсальных предикторов неэффективности терапии кортикостероидами у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита.

## **1.6 Систематический обзор и метаанализ предикторов неэффективности гормональной терапии у пациентов с тяжелым язвенным колитом**

### **1.6.1 Методология систематического обзора**

Целью данного систематического обзора и мета – анализа было выявление предикторов неэффективности гормональной терапии у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита.

Систематический обзор и мета – анализ выполнены в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta – Analyses [70]).

Поиск литературы производился в системе PubMed с использованием функции расширенного запроса. Запрос сформирован с использованием термина MeSH и ключевых слов: (((ulcerative colitis [MeSH Terms]) OR ("ulcerative colitis") AND (severe) OR ("acute severe")) AND ((outcomes) OR (colectomy) OR (surgery) OR ("adverse effect") OR ("treatment failure") OR ("steroid resistance") OR (refractory)) AND (("predictive value") OR (predictors) OR ("risk factors") OR (biomarkers) OR (albumin) OR ("C – reactive protein") OR (endoscopy) OR (hemoglobin) OR (laboratory) OR (index))).

Также был включен поиск в Google Scholar по запросу: "acute severe ulcerative colitis" AND colectomy OR "treatment failure" OR refractory AND "predictors of colectomy" OR "predicting outcome" OR biomarkers OR albumin OR endoscopy NOT remission. Указанные ключевые слова выбраны на основании предварительного анализа специализированной литературы.

Период поиска составил 10 лет (2012 – 2022). Указанный временной промежуток был выбран в связи с широким применением биологической терапии

в этот период при лечении пациентов с тяжелым ЯК, что позволило исключить смещение результатов в сторону хирургического лечения.

### **1.6.2 Статистический анализ**

Статистическую обработку данных при сравнении вышеуказанных методов лечения выполняли в программе ReviewManager 5.3. Суммарное значение дихотомических данных описывали с 95% доверительным интервалом (ДИ) в виде отношения шансов (ОШ). Количественные данные сравнивали путем вычисления разницы средних с 95 % доверительным интервалом. Статистическую гетерогенность среди включенных в мета – анализ исследований оценивали с помощью  $\chi^2$  теста. При  $p < 0,1$  и  $I^2 > 50\%$  гетерогенность считали статистически значимой. При отсутствии в статьях средних значений, вычисления последних было осуществлено с помощью калькулятора (Wan's метода).

### **1.6.3 Критерии включения и отбор материала**

Первоначально производился скрининг названий и резюме найденных статей на соответствие заданной тематике и критериям включения в систематический обзор.

В случае удовлетворения критериям включения, производился анализ полного текста отобранных статей на соответствие критериям включения и отсутствие возможных ограничений. Также статьи отбирались по наличию описанных в полной мере результатов сравнительного и факторного анализа предикторов неблагоприятного исхода терапии с представленными значениями количественных переменных и указанием меры центральной тенденции и изменчивости, а также абсолютных цифр для категориальных данных.

Критерии включения были выбраны следующие:

1. Взрослые пациенты с тяжелым язвенным колитом.
2. Доступный полный текст статьи.

3. Обсервационные исследования, направленные на поиск предикторов неэффективности гормональной терапии тяжелого ЯК.

4. В работе произведено сравнение переменных в зависимости от изучаемого исхода – неэффективности гормональной терапии.

5. Наличие в представленных статьях абсолютных значений и количественных данных в виде средних и среднеквадратического отклонения, либо медиан с межквартильным размахом.

#### 1.6.4 Результаты поиска

После составления запроса в системе PubMed базы Medline (сформирован по состоянию на 19.11.2022 года), найдено 3040 источников литературы (рисунок 1). Произведен разведочный анализ найденных работ на соответствие критериям включения по названиям и абстрактам. После выполненного скрининга, 2955 статей были исключены из систематического обзора.

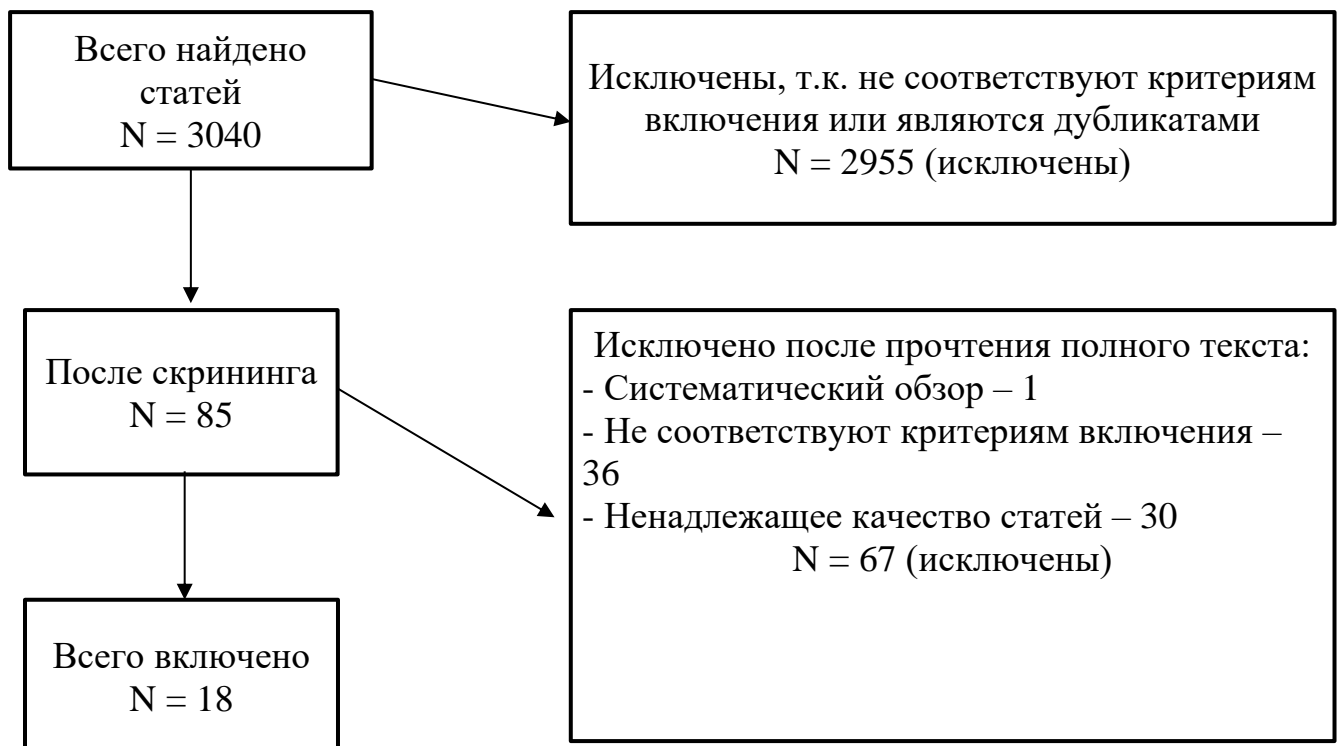


Рисунок 1 – Блок-схема поиска источника литературы

Далее детально изучено 85 оригинальных исследований с доступным полным текстом статей. На данном этапе 67 исследований были исключены из дальнейшего систематического обзора по причине несоответствия критериям включения, ненадлежащего качества публикаций и результатов статистического анализа (отсутствие представленных в полной мере данных по изучаемому исходу, а также категориальных и количественных переменных).

В конечном итоге, в систематический обзор и мета – анализ предикторов неэффективности гормональной терапии у пациентов с тяжелым ЯК, было включено 18 исследований (таблица 1).

Таблица 1 – Описание исследований, включенных в систематический обзор

Автор	Год	Выборка	Частота колэктомии	Изучаемые предикторы
Han et al. [52]	2014	62	19.4%	Альбумин, С – реактивный белок, гемоглобин, эндоскопическая картина
Corte et al. [37]	2015	89	24%	Эндоскопическая картина
Gibson et al. [48]	2017	124	29%	Альбумин, С – реактивный белок
Xie et al. [104]	2017	117	20,5%	Альбумин, С – реактивный белок, гемоглобин, эндоскопическая картина
Jain et al. [58]	2017	49	13,1%	Альбумин, С – реактивный белок, гемоглобин, эндоскопическая картина
Choy et al. [33]	2018	54	26,9%	Альбумин, С – реактивный белок, гемоглобин, эндоскопическая картина
Xie (2) et al. [105]	2018	92	40%	Альбумин, эндоскопическая картина
Dalal et al. [41]	2019	440	26%	Альбумин, С – реактивный белок, гемоглобин, эндоскопическая картина

Продолжение таблицы 1

Ghoshal et al. [47]	2020	263	10,6%	Альбумин, С – реактивный белок, гемоглобин,
Grant et al. [50]	2020	235	17,8%	Альбумин, С – реактивный белок, гемоглобин
Atia et al. [21]	2021	153	15%	Альбумин, С – реактивный белок
Sahu et al. [83]	2021	40	10%	Альбумин, С – реактивный белок, гемоглобин, эндоскопическая картина
Tanaka et al. [95]	2021	95	28,4%	Альбумин, С – реактивный белок, гемоглобин
Syal et al. [94]	2021	63	17,5%	Альбумин, С – реактивный белок
S. Jain et al. [59]	2021	76	13,1%	Альбумин, С – реактивный белок, гемоглобин, эндоскопическая картина
Baut et al. [65]	2021	270	12,3%	Альбумин, С – реактивный белок, гемоглобин, эндоскопическая картина
Adams et al. [18]	2022	131	15%	Альбумин, С – реактивный белок, гемоглобин, эндоскопическая картина
Con et al. [36]	2022	94	20%	Альбумин, С – реактивный белок

Интересующими данными в исследованиях, включенных в систематический обзор, были: автор, год публикации, дизайн исследования, общее и число пациентов в сравниваемых группах, а также такие переменные как пол, возраст пациента, длительность анамнеза язвенного колита, протяженность поражения толстой кишки. Основная группа переменных – предикторы: уровень альбумина, С – реактивного белка и гемоглобина на момент начала гормональной терапии и на ее 3 сутки, а также эндоскопическая картина на основании шкал UCEIS (7



баллов) и MES (3 балла). Такие параметры прогнозирования эффективности гормональной терапии, как клинические индексы, частота стула с кровью не включались в анализ, ввиду отсутствия единообразия в методологии оценки «ответа» в исследованиях.

### **1.6.5 Риск систематической ошибки**

Произведена двухэтапная проверка качества включенных в анализ исследований. Первым этапом на момент анализа полного текста статей производилась оценка качества на соответствие критериям чек – листа для обсервационных исследований Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE Statement) [38].

Следующим этапом, качество включенных исследований было оценено в соответствии с критериями Risk of bias in non – randomized studies – of Exposures (ROBINS – E) [73]. В результате проведенной оценки суммарного риска систематической ошибки было выявлено, что только 1 (5%) из всех включенных исследований имела высокий риск смещения результатов. 10 (55%) работ имели средний риск систематической ошибки. Низкий риск смещения результатов зафиксирован в 7 (40%) исследованиях (рисунок 2).

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Gibson, 2017	-	+	-	-	+	-	+	-
Adams, 2022	-	+	-	-	+	-	+	-
Han, 2014	-	+	+	+	+	+	+	+
Baut, 2021	-	+	-	-	+	-	-	-
Dalal, 2019	-	+	-	-	+	-	+	-
Corte, 2015	-	+	+	+	+	+	+	+
Con, 2022	-	+	-	-	+	-	+	-
Jain, 2017	-	+	+	+	+	+	+	+
T. Xie, 2017	-	+	+	+	+	+	+	+
S. Jain, 2021	-	+	-	-	+	-	+	-
Syal, 2021	-	-	-	-	-	-	-	-
Tanaka, 2021	-	-	-	-	-	-	+	-
Choy, 2018	✗	-	-	-	-	-	-	✗
Ghoshal, 2020	-	+	+	+	+	+	+	+
Mokhele, 2017	-	+	-	-	-	-	-	-
Sahu, 2021	-	+	+	+	+	+	+	+
Grant, 2020	-	+	-	-	+	-	+	-
Atia, 2021	-	+	-	-	+	-	+	-
Xie, 2018	-	+	+	+	+	+	+	+

- D1: Систематическая ошибка вмешивающегося фактора  
D2: Систематическая ошибка интерпретации предиктора  
D3: Систематическая ошибка включения пациентов в исследование  
D4: Систематическая ошибка вмешательства после действия предиктора  
D5: Систематическая ошибка потери данных  
D6: Систематическая ошибка интерпретации исхода  
D7: Систематическая ошибка публикации ложных результатов

Рисунок 2 – Риск систематической ошибки в исследованиях

### 1.6.6 Результаты метаанализа

В общей сложности из 18 исследований в систематический обзор и мета – анализ включено 2545 пациентов с тяжелой атакой язвенного колита.

В зависимости от результатов лечения пациенты были разделены на 2 группы: успешной консервативной терапии (n = 1769) и неблагоприятного исхода – неэффективности гормональной терапии (n = 776), которая включала пациентов

с необходимостью проведения «терапии спасения» или колэктомии. Стоит отдельно отметить, что на гормональную терапию «ответили» все 1769 пациентов, так частота первичной эффективности ГКС составила 69,5%. Среди пациентов с неблагоприятным исходом ( $n = 776$ ) – гормональной резистентностью, терапия 2-й линии была проведена 300 (12%) пациентам, а колэктомия выполнена в 476 (18,7%) случаях при лечении тяжелой атаки ЯК.

Проанализированы основные описательные характеристики пациентов, включенных в мета – анализ (таблица 2).

Таблица 2 – Метаанализ характеристики пациентов

Переменная	Кол-во исследований	Величина эффекта	p	I <sup>2</sup>
Пол (мужской)	17	ОШ = 1,02; 95% ДИ: 0,84 – 1,24	0,8	0%
Возраст (лет)	17	Разница средних = 0,58; 95% ДИ: – 8 – 1,9	0,4	58%
Длительность анамнеза (лет)	12	Разница средних = 0,13; 95% ДИ: – 0,3 – 0,5	0,5	46%
Тотальное поражение	11	ОШ = 1,5; 95% ДИ: 1,1 – 2	0,006	36%

Так, мужской пол был представлен в равных долях в исследуемых группах,  $p = 0,8$ ; ОШ = 1,04; 95% ДИ: 0,84 – 1,24. По возрасту пациентов группы также были сопоставимы,  $p = 0,41$ ; разница средних: 0,6; 95% ДИ: – 8 – 1,9.

Длительность анамнеза язвенного колита статистически значимо не различалась в группах,  $p = 0,5$ ; разница средних: 0,13; 95% ДИ: – 0,8 – 1,96 (рисунок 3).

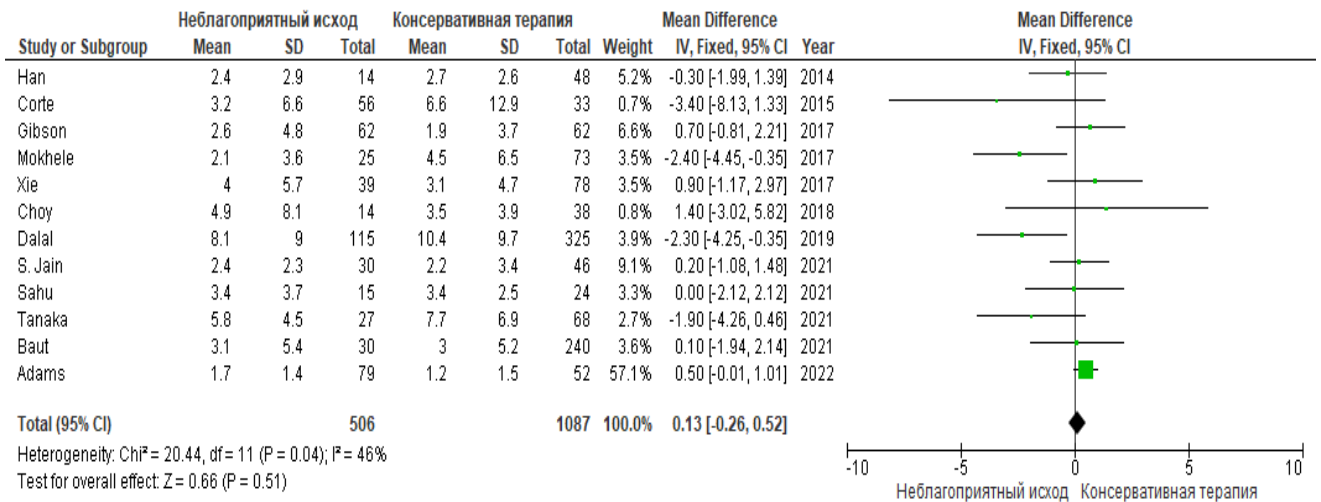


Рисунок 3 – Длительность анамнеза ЖК (лет) в группах эффективной консервативной терапии и неблагоприятного исхода

Обращает на себя внимание, что тотальное поражение слизистой оболочки толстой кишки статистически значимо повышает вероятность неблагоприятного исхода, ОШ = 1,5; 95% ДИ: 1,1 – 2; p = 0,006 (рисунок 4).

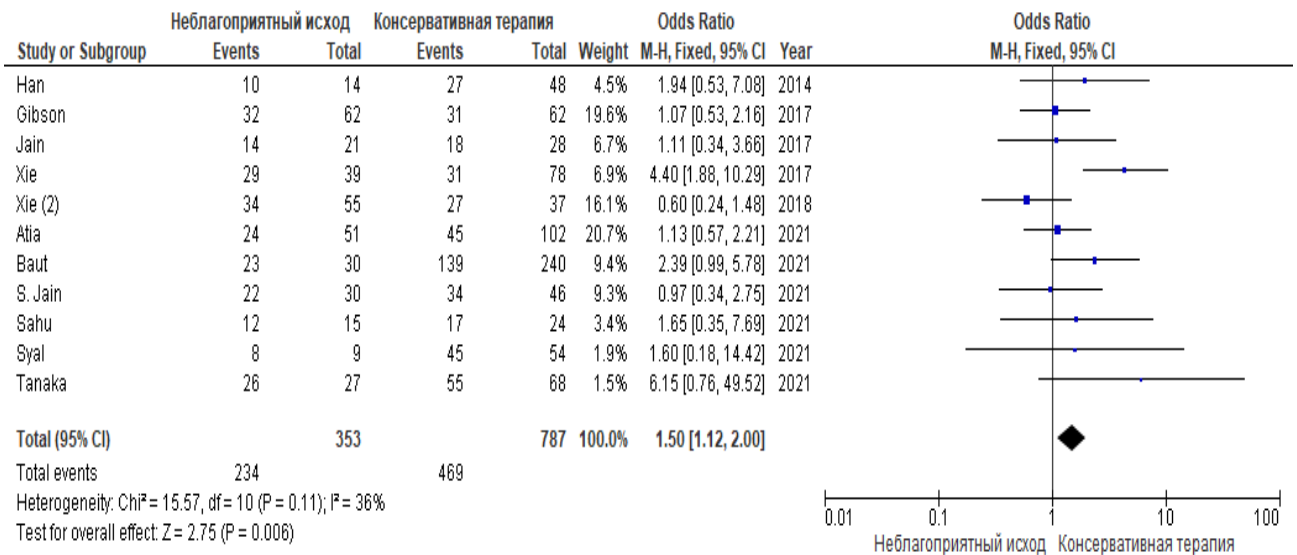


Рисунок 4 – Тотальное поражение слизистой оболочки толстой кишки в группах эффективной консервативной терапии и неблагоприятного исхода

Выполнен метаанализ вероятных предикторов неэффективности гормональной терапии путем сравнения средних значений для лабораторных параметров, таких как уровни альбумина, С – реактивного белка и гемоглобина до терапии и на 3 сутки проводимого лечения. В том числе проведено сравнение дихотомических значений эндоскопической картины наличия обширных язвенных дефектов по шкалам UCEIS  $\geq 7$ , MES = 3 балла (да/нет).

Таким образом, уровень альбумина на момент начала гормональной терапии был статистически значимо ниже в группе неблагоприятного исхода, в среднем на 4,1 г/л (95% ДИ: – 4,5 – -3,7), что составило 29 и 33 г/л, соответственно,  $p = 0,00001$  (рисунок 5, таблица 3).

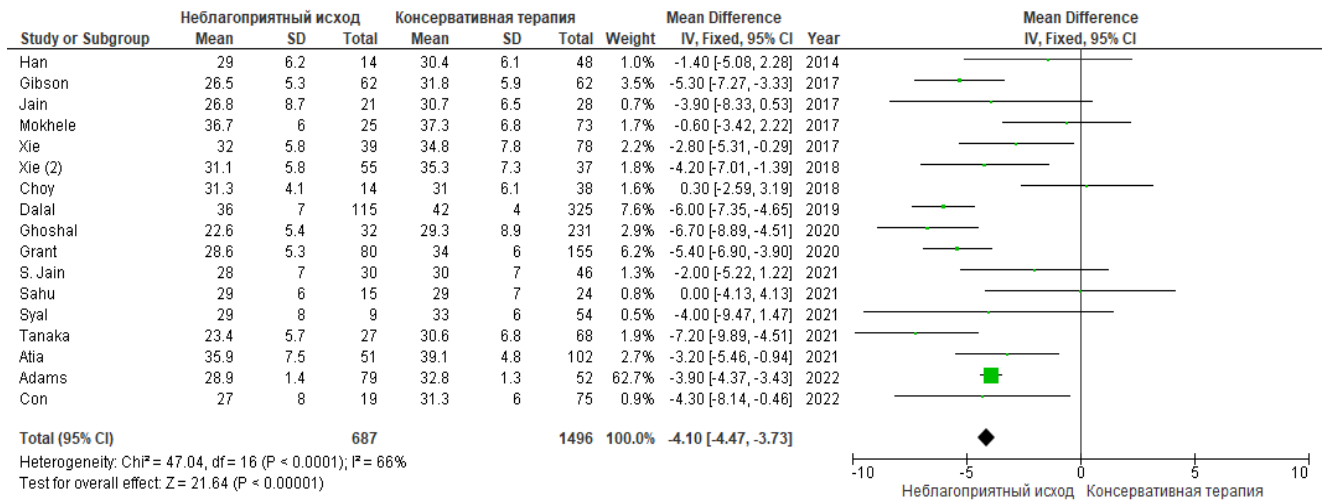


Рисунок 5 – Уровень альбумина перед началом гормональной терапии в группах эффективной консервативной терапии и неблагоприятного исхода

Таблица 3 – Метаанализ предикторов неэффективности гормональной терапии

Переменная	Исследований	Величина эффекта	Значение p	Гетерогенность
Альбумин, г/л	17	Разница средних - 4,1 (95% ДИ: -4,5 – -3,7)	0,00001	66%
Альбумин на 3 сутки, г/л	7	Разница средних - 4,3 (95% ДИ: -5,5 – -3,2)	0,00001	0%

## Продолжение таблицы 3

С – реактивный белок, мг/л	15	Разница средних 33,3 (95% ДИ: 29,9 – 36,7)	0,00001	90%
С – реактивный белок на 3 сутки, мг/л	9	Разница средних 24,8 (95% ДИ: 18,2 – 31,4)	0,00001	0%
Гемоглобин, г/л	13	Разница средних - 8 (95% ДИ: -10,1 – -5,8)	0,00001	74%
Эндоскопическая картина UCEIS $\geq$ 7 баллов	10	Отношение шансов 4,5 (95% ДИ: 3,2 – 6,5)	0,00001	0%
Эндоскопическая картина MES = 3 балла	4	Отношение шансов 2,9 (95% ДИ: 1,9 – 4,3)	0,00001	76%

Уровень альбумина на 3 сутки проводимой терапии также оказался статистически значимо ниже в среднем на 4,3 г/л (95%ДИ: -5,5 – -3,2) в группе с неблагоприятным исходом – 25,5 и 30 г/л, соответственно,  $p = 0,00001$  (рисунок 6).

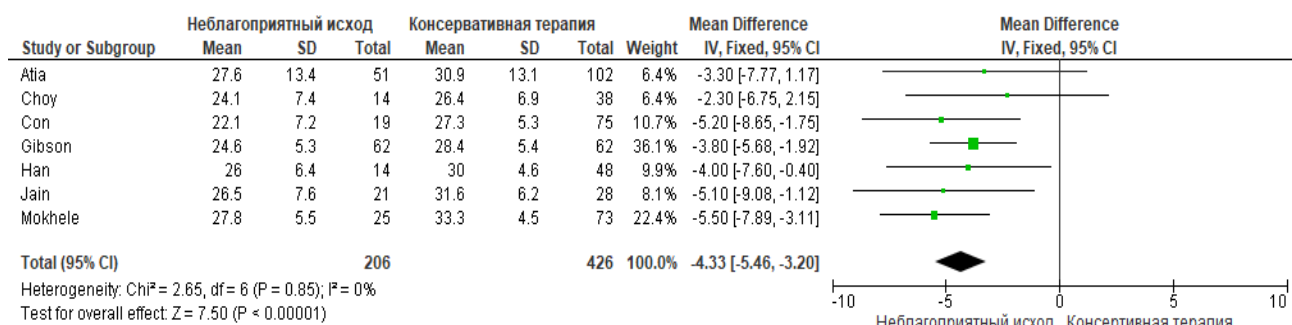


Рисунок 6 – Уровень альбумина на 3 сутки терапии в группах эффективной консервативной терапии и неблагоприятного исхода

C – реактивный белок при поступлении в группе неблагоприятного исхода был выше, чем в группе эффективной консервативной терапии в среднем на 33,3 мг/л (95% ДИ: 29,9 – 36,7) и составил 74 и 43 мг/л, соответственно,  $p = 00001$  (рисунок 7).

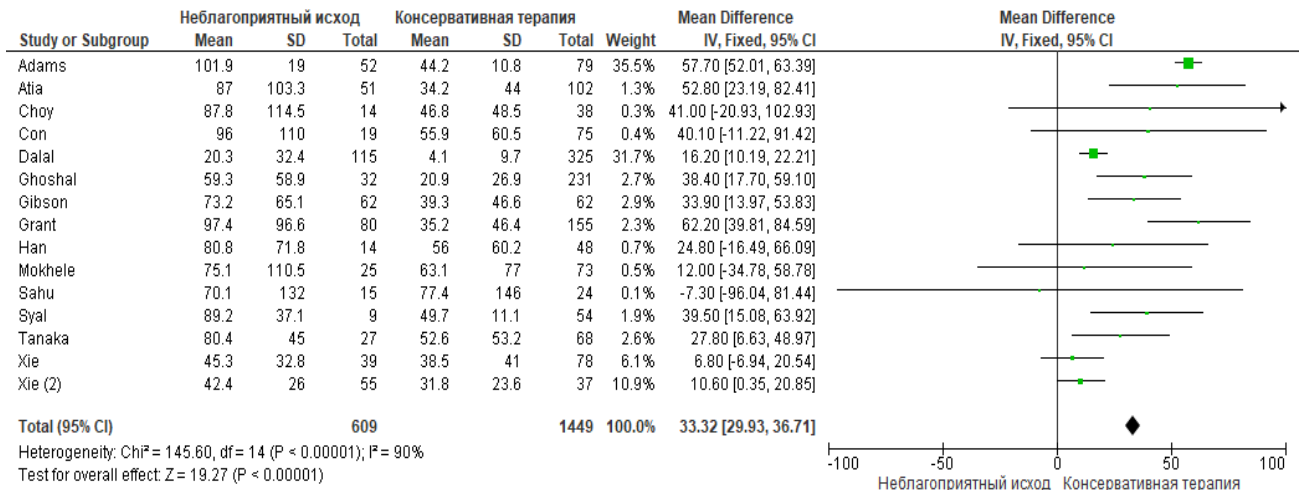


Рисунок 7 – Уровень C – реактивного белка перед началом лечения в группах эффективной консервативной терапии и неблагоприятного исхода

Уровень C – реактивного белка на 3 сутки гормональной терапии отличался в среднем на 24,8 (95% ДИ: 18,2 – 31,4) мг/л по сравнению с группой успешной консервативной терапии – 49 и 25 мг/л, соответственно,  $p = 0,00001$  (рисунок 8).

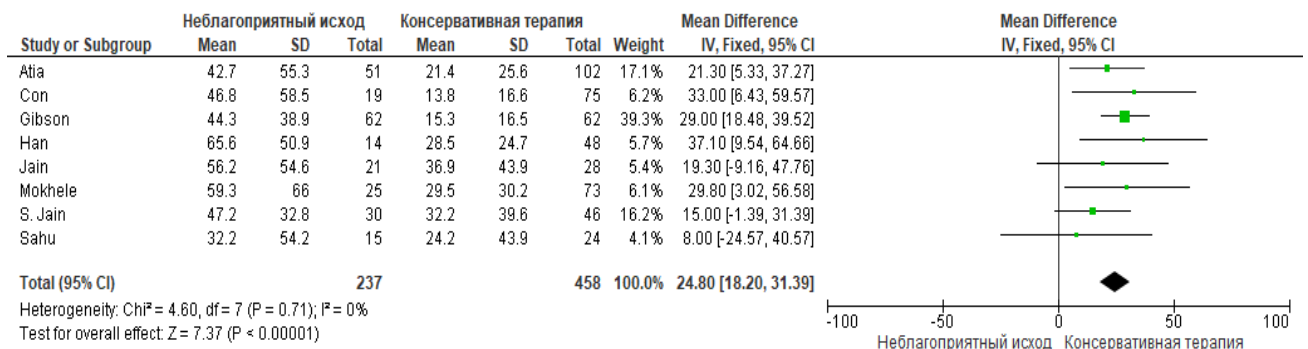


Рисунок 8 – Уровень C – реактивного белка на 3 сутки проводимой терапии в группах эффективной консервативной терапии и неблагоприятного исхода

Уровень гемоглобина при поступлении в клинику оказался ниже в среднем на 8 г/л (95% ДИ: -10,1 – -5,8) в группе неблагоприятного исхода и составил 102,7 и 109 г/л, соответственно,  $p = 0,00001$  (рисунок 9).

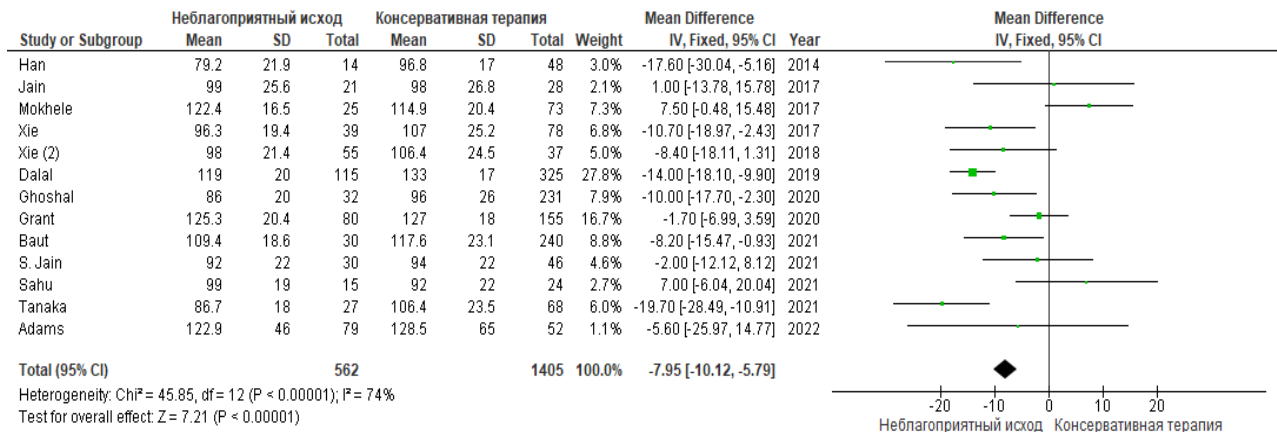


Рисунок 9 – Уровень гемоглобина перед началом терапии в группах эффективной консервативной терапии и неблагоприятного исхода

Обширные язвенные дефекты при колоноскопии перед началом терапии по шкале UCEIS  $\geq 7$  баллов (всего 8) встречались гораздо чаще в группе неэффективной гормональной терапии – в 135 (37%) и 99 (15%) наблюдениях, соответственно,  $p = 0,00001$ , ОШ = 4,5 (95% ДИ: 3,2 – 6,5) (рисунок 10).

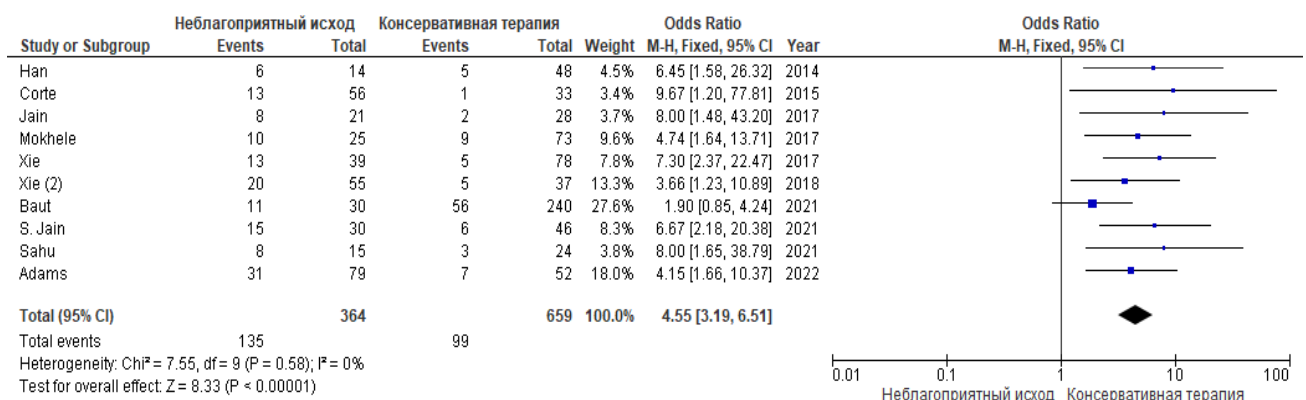


Рисунок 10 – Обширные язвенные дефекты по шкале UCEIS  $\geq 7$  баллов в группах эффективной консервативной терапии и неблагоприятного исхода



Стоит отметить, что эндоскопическая картина по шкале MES = 3 балла встречалась также чаще в группе неблагоприятного исхода – в 116 (65%) и 204 (43%) случаев, соответственно,  $p = 0,00001$ , ОШ = 2,9 (95% ДИ: 1,9 – 4,3) (рисунок 11).

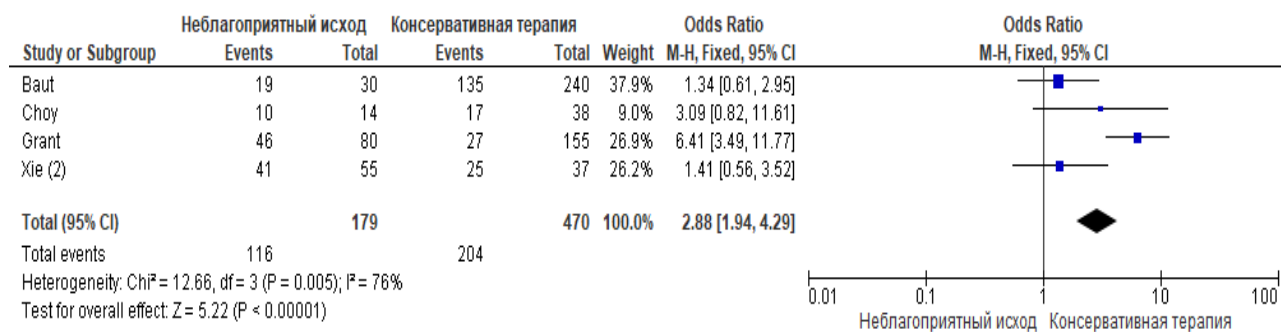


Рисунок 11 – Эндоскопическая картина по шкале MES = 3 балла в группах эффективной консервативной терапии и неблагоприятного исхода.

### 1.7 Предикторы гормональной резистентности

Включенные в систематический обзор работы представляют собой наблюдательные исследования: когортные или по типу «случай – контроль». С этим связано превалирование публикаций со средним риском систематической ошибки при оценке по чек – листу ROBINS – E. Это обусловлено разнородностью изучаемой группы пациентов с наличием большого числа анамнестических данных, проследить и учесть которые крайне затруднительно. Исследование Choy et al. в проведенном метаанализе имело высокий риск систематической ошибки, что связано с потерей большого числа данных и наличием анамнестических сведений, являющихся неконтролируемыми и вмешивающимися в наблюдаемый исход факторами [33].

Относительно малое число опубликованных систематических обзоров, посвященных изучению предикторов неэффективности консервативной терапии у пациентов с тяжелым ЯК, связано с выраженной разнородностью группы пациентов, включенных в исследования [43, 69]. Так, например, в метаанализе

Dias et al. было включено 20 ретроспективных исследований, опубликованных с 1988 по 2012 год. Он был посвящен лишь сравнению характеристик пациентов в качестве предикторов неэффективности консервативной терапии. Авторы отметили, что оценить лабораторные показатели не представлялось возможным ввиду разнородности их значений. Одним из предикторов неэффективности терапии в этом обзоре стала переменная «тотальное поражение» слизистой оболочки толстой кишки, что совпадает с результатами нашей работы (ОШ = 1,5; 95%ДИ: 1,1 – 2). И, на наш взгляд, это вполне обоснованно, ведь именно протяженность поражения, выраженность воспалительных изменений вероятно обуславливают развитие гормональной резистентности, как было упомянуто ранее. Однако, главное ограничение предиктора «тотальное поражение слизистой оболочки толстой кишки» в том, что оценить протяженность поражения не всегда представляется возможным при тяжелой атаке ЯК, так как имеется высокий риск перфорации ободочной кишки при выполнении тотальной колоноскопии в острой фазе заболевания.

Проведенный нами систематический обзор направлен на поиск универсальных предикторов неэффективности консервативной терапии, главным образом предикторов гормональной резистентности, которые было бы возможно использовать в реальной клинической практике.

Одним из таких предикторов является уровень альбумина перед началом и во время проведения гормональной терапии. Так, по результатам мета – анализа, уровень альбумина продемонстрировал математически значимую разницу в группе неблагоприятного исхода, как на момент начала консервативной терапии (разница средних = - 4,1; 95%ДИ: -4,5 – -3,7), так и спустя 3 суток (разница средних = - 4,3; 95%ДИ: -5,5 – -3,2). При этом, показатель гетерогенности результатов исследований, включенных в мета – анализ составил 66%, что является статистически значимым. Но стоит отметить, что на 3 сутки терапии гетерогенность значений альбумина полностью нивелируется до 0%. Важно, что диагностическая ценность альбумина, как предиктора колэктомии, подтверждалась и в других исследованиях, не вошедших в данный мета – анализ

из-за недоступности в публикациях необходимого объема данных. В наблюдательном исследовании Lee et al. была продемонстрирована причинно – следственная связь сниженного уровня альбумина в ходе стандартного лечения кортикостероидами с неблагоприятным исходом – неэффективностью гормональной терапии [66]. Стоит также отметить, что уровень альбумина неоднократно включался в прогностические модели и индексы некоторых авторов, которые демонстрируют высокие значения его прогностической ценности в отношении исходов терапии [19, 61, 62, 89, 90].

Аналогично уровню альбумина, тяжесть воспалительных изменений отражает уровень С – реактивного белка, являясь также доступным показателем для мониторинга эффективности проводимой терапии. В качестве самостоятельного предиктора гормональной резистентности данный фактор используется редко и не обладает высокой чувствительностью, так как по своей сути является неспецифическим индикатором воспалительного ответа. Однако, С – реактивный белок – является ключевым показателем в упомянутых ранее «Оксфордском индексе», а также широко используется в оценке тяжести заболевания у детей с тяжелой атакой ЯК по шкале PUCAI [21, 72, 75, 98]. Недавние публикации говорят о прямой взаимосвязи комбинации уровня альбумина и С – реактивного белка с неэффективностью консервативной терапии [48, 54]. Предложено рассчитывать соотношение С – реактивного белка/альбумина (CAR). Так, работа Gibson et al., включенная в проведенный мета – анализ, продемонстрировала высокую прогностическую ценность соотношения СРБ/альбумин на 3 сутки проводимой терапии. При значении CAR более 0,85 (площадь под кривой = 0,75,  $p < 0,0001$ ), относительный риск (ОР = 3,9; 95%ДИ: 2,1 – 7,2) колэктомии был выше почти в 4 раза [48]. Еще одно наблюдательное исследование Header et al. оказало применимость соотношения СРБ/альбумин в отношении стратификации пациентов в группу высокого риска неблагоприятных исходов терапии (площадь под кривой – 0,98,  $p = 0,001$ ) [54].

Необходимо подчеркнуть, что С – реактивный белок и альбумин также включены в новые прогностические модели «The ACE» и «AIIMS»,

валидизированные в соответствующих обсервационных исследованиях, где математически доказано положительная прогностическая ценность в отношении неэффективности гормональной терапии, а также бесперспективности лечения инфликсимабом и потребности в проведении хирургического лечения у пациентов с тяжелой атакой ЯК [50, 83]. В этой ситуации закономерно было бы включить данные модели в отдельный мета – анализ, однако на сегодняшний день объема данных для этого недостаточно.

Отдельного внимания требует эндоскопическая картина слизистой оболочки толстой кишки, как основной критерий, учитывающийся при определении тактики лечения пациентов с тяжелой атакой ЯК. На практике, тяжесть воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки обуславливает клиническую картину и выраженность метаболических нарушений. Этот факт доказывает исследование Zhang et al., установившее линейную взаимосвязь между тяжестью клинических проявлений и значением шкалы UCEIS выше 7 баллов, ( $r = 0,742$ ,  $p < 0,001$ ) [108]. Другими авторами выявлена прямая связь между такими предикторами, как С – реактивный белок, альбумин, фекальный кальпротектин, сывороточный прокальцитонин и тяжестью эндоскопической картины [37, 58, 105].

В отечественной литературе также активно освещен вопрос прогнозирования неэффективности консервативной терапии у больных тяжелым ЯК [5, 6, 10]. Головенко А.О. и соавторы разработали прогностическую модель для определения необходимости колэктомии у больных с тяжелым ЯК, включающую в себя такие предикторы, как гипоальбуминемия  $< 30$  г/л и наличие обширных язвенных дефектов с образованием «островков» слизистой оболочки, риск колэктомии при этом составлял 100 % [4]. Также Ачкасов С.И. и соавторы представили прогностическую модель – номограмму на основании ретроспективных данных, в которой сочетание эндоскопической картины обширных язвенных дефектов, снижение уровней альбумина  $< 31$  г/л и гемоглобина  $< 107$  г/л прогнозирует 100% риск колэктомии [2].

В представленном нами систематическом обзоре также проведен метаанализ эндоскопических шкал UCEIS и MES, как предикторов неэффективности гормональной терапии. При этом для анализа взяты максимальные значения указанных шкал, что соответствовало наличию «обширных язвенных дефектов с образованием островков слизистой оболочки». В метаанализ шкалы UCEIS было включено 10 статей. В результате, индекс UCEIS отличается большей величиной вероятности неблагоприятного исхода (ОШ = 4,5; 95% ДИ: 3,2 – 6,5) в прогнозировании неблагоприятного исхода и отсутствием статистически значимой гетерогенности полученных данных (0%). В свою очередь, аналогичный анализ шкалы MES продемонстрировал меньшее значение прогнозирования гормональной резистентности при статистически значимой гетерогенности данных в 4 включенных исследованиях (ОШ = 2,9; 95% ДИ: 1,9 – 4,3; гетерогенность = 76%).

Еще один предиктор, продемонстрировавший статистически значимую разницу средних значений – уровень гемоглобина перед началом гормональной терапии. Однако даже при достигнутой статистической значимости, разница между группами составила всего 8 г/л (95%ДИ: – 10,1, – 5,8), что в реальной клинической практике является несущественной разницей. Отдельные работы, направленные на изучение гемоглобина, как предиктора неэффективности консервативной терапии, в литературе сегодня отсутствуют. Таким образом, уровень гемоглобин является лишь суррогатным маркером в прогностических моделях и это подтверждается тем, что в метаанализе получена высокая статистически значимая гетерогенность – 74%.

## **1.8 Выводы по главе 1**

Выполненный нами мета – анализ, направленный на поиск предикторов неэффективности гормональной терапии у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита, продемонстрировал прогностическую значимость таких факторов, как тотальное эндоскопическая картина по шкале UCEIS более 7 баллов, а также

уровни альбумина и С – реактивного белка перед началом и на 3 сутки гормональной терапии.

Однако, в ходе проведения данного систематического обзора мы столкнулись с выраженной разнородностью исследований, включенных в мета – анализ, что говорит о существенном риске систематического смещения результатов. Существенным ограничением является и гетерогенность пациентов по тяжести заболевания, проследить которую не представляется возможным. Также нами была получена высокая разнородность значений большинства изучаемых предикторов, что наглядно продемонстрировано на воронкообразных графиках Funnel plot (рисунок 12).

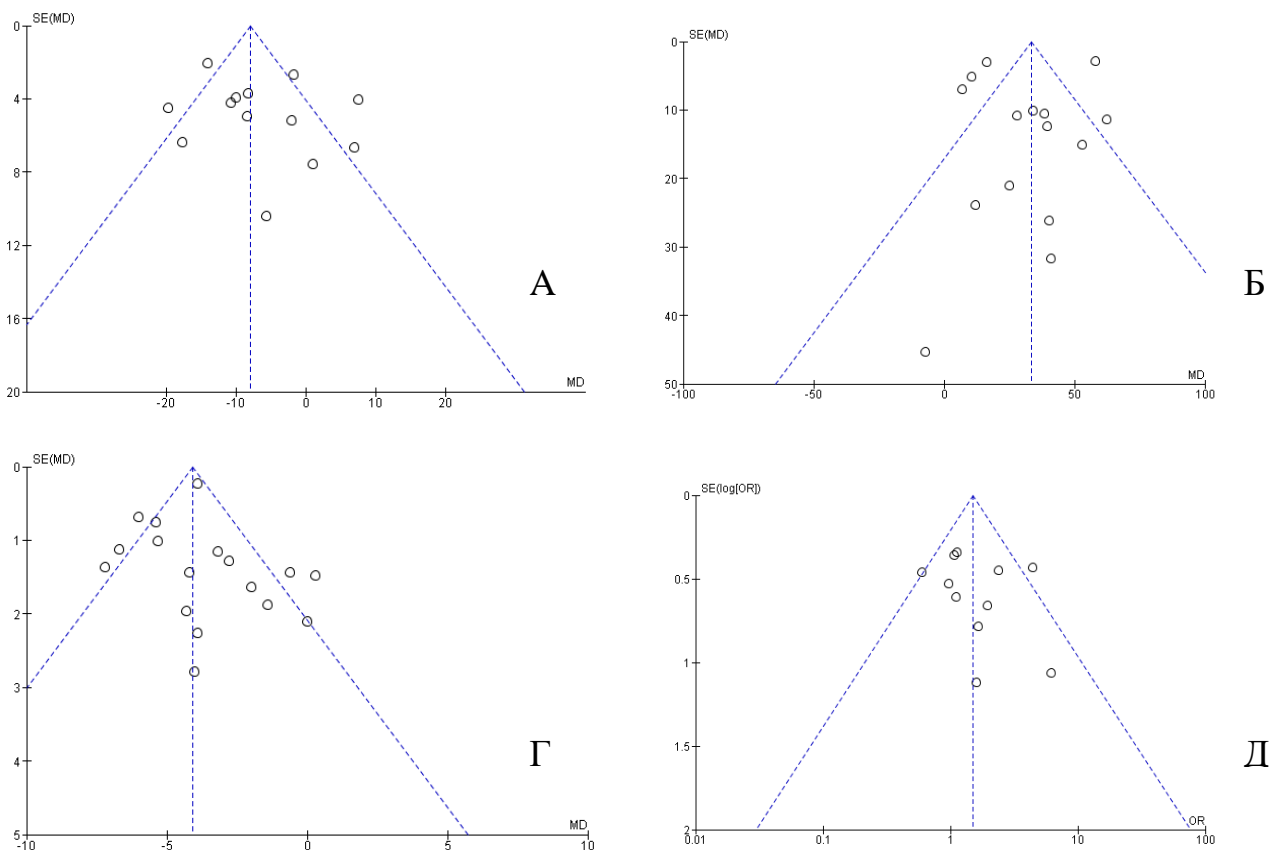


Рисунок 12 – Funnel plot предикторов: А – альбумин, В – СРБ, Г- гемоглобин при поступлении, Д – шкала MES. Круги, находящиеся за пределами «воронки», демонстрируют исследования, вносящие гетерогенность в результаты метаанализа

Описанные ограничения являются существенными и требуют дальнейшего изучения. В частности, применимость данных предикторов у пациентов со сверхтяжелой атакой язвенного колита, по-прежнему, остается под вопросом. В связи с этим, инициировано данное диссертационное исследование, одной из задач которого является формулировка критериев сверхтяжелой атаки ЯК.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Структура диссертационного исследования

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.

### 2.2 Статистическая обработка

В ретроспективном и проспективном исследованиях описательные характеристики переменных представлены в виде абсолютных значений для категориальных данных. Для количественных переменных проведен анализ нормальности распределения по методу Агостина – Пирсона. Числовые переменные при правильном распределении представлены в виде средней арифметической с указанием среднеквадратичного отклонения ( $\pm SD$ ). В случаях неправильного распределения – значения представлены в виде медиан с указанием межквартильного размаха (Q1, Q3) или (мин – макс).

Производился сравнительный анализ всех переменных с использованием Т-критерия Стьюдента для средних значений, непараметрического анализа Манна-Уитни при сравнении медиан. Категориальные данные сравнивались при помощи точного теста Фишера, Хи – квадрата. При проведении множественного



сравнения медиан – использовался тест Краскела – Уоллиса, средних значений – односторонний тест ANOVA.

Перед проведением факторного анализа, для числовых переменных, продемонстрировавших статистическую значимость при сравнительном анализе, был проведен ROC – анализ с целью получения пороговых значений переменных, а также перевода их в бинарный тип данных (да/нет).

Произведен однофакторный анализ отобранных предикторов путем построения четырехпольных таблиц, получены значения отношения шансов с 95% доверительным интервалом и значения  $p$  для всех предикторов. Статистическая значимость принималась при  $p < 0,05$  и доверительном интервале, не пересекающем значение 1. Выполнен многофакторный анализ методом логистической регрессии с включением предикторов, продемонстрировавших значимость в однофакторном анализе.

В ретроспективном исследовании, используя результаты логистической регрессии построена валидационная прогностическая модель – номограмма пациента со сверхтяжелой атакой язвенного колита. Статистический анализ производился с использованием программного обеспечения «Statistica 13.3» и «RStatistica».

В проспективном исследовании построена прогностическая регрессионная модель выявленных предикторов на момент поступления. Также прогностическая модель построена отдельно для предикторов на 3-и и 7-е сутки проводимой гормональной терапии. Правильность построения логистических моделей оценивалась на основании 3 значений: площади под кривой ( $AUC \geq 0,75$ ), отношения правдоподобия ( $LR > 10$ ,  $p < 0,05$ ) и теста Хосмера – Лемешова ( $p > 0,05$ ). Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения «GraphPad Prism 9.2.0».

## 2.3 Ретроспективное исследование

Целью ретроспективного анализа было выявить критерии сверхтяжелой атаки язвенного колита.

### 2.3.1 Пациенты и методы

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 [2].

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 [16].

В результате лечения 20 (27%) пациентов клинически ответили на проводимую гормональную терапию, 54 (73%) пациента в связи с неэффективностью консервативной терапии были подвергнуты срочному хирургическому вмешательству – колэктомии или колпроктэктомии. На основании непосредственных результатов гормональной терапии пациенты были разделены на 2 группы: хирургического лечения и эффективной консервативной терапии.

Под неэффективностью медикаментозного лечения понималось развитие гормональной резистентности или зависимости при наличии противопоказаний к назначению биологической терапии, а также вследствие высокого риска развития жизнеугрожающих осложнений. В том числе, показанием к хирургическому лечению являлась потеря ответа на фоне проводимой терапии препаратами второй линии медикаментозного лечения.

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 (рисунок 13, таблица 4).

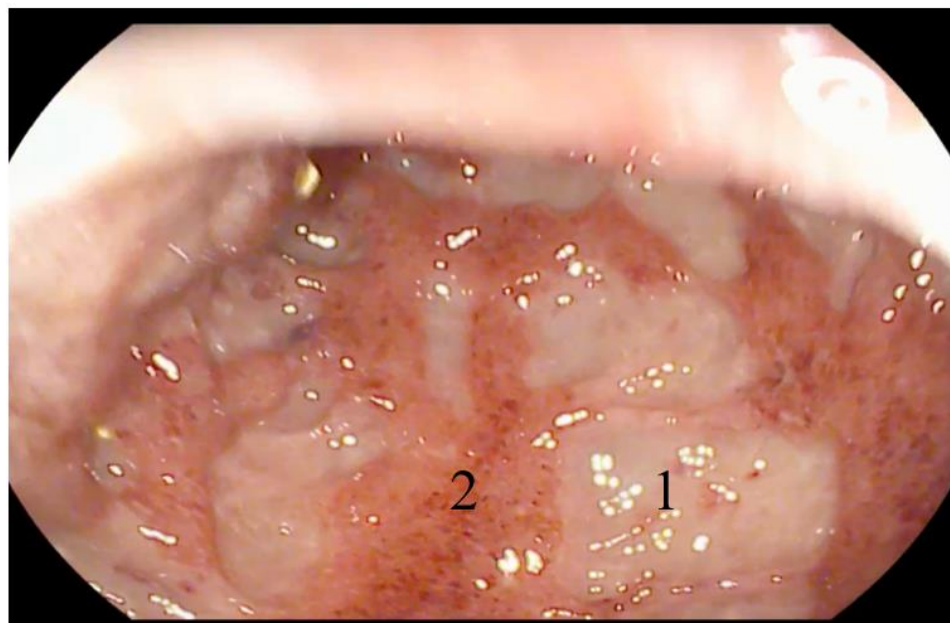


Рисунок 13 – Эндоскопическая картина состояния толстой кишки у пациента с тяжелой атакой ЯК на момент поступления в клинику. В сигмовидной кишке визуализируются обширные язвенные дефекты (1) слизистой оболочки, дном которых является подслизистая и мышечная оболочка. Язвенные дефекты сливаются между собой с тенденцией к образованию «островков» уцелевшей слизистой оболочки между ними (2)

Таблица 4 – Шкала эндоскопической активности язвенного колита (UCEIS)

Оцениваемый признак	Точки шкалы Likert	Определение
Сосудистый рисунок	<p>Нормальный – 0</p> <p>Очаговое отсутствие – 1</p> <p>Отсутствует – 2</p>	<p>Нормальный сосудистый рисунок</p> <p>Очаговое отсутствие сосудистого рисунка</p> <p>Отсутствие сосудистого рисунка на всем протяжении</p>
Кровоточивость	<p>Нет – 0</p> <p>Слизистая – 1</p> <p>Легкой степени – 2</p> <p>Средней или тяжелой степени – 3</p>	<p>Нет видимой крови</p> <p>Пятна или полосы на поверхности слизистой оболочки, которые можно смыть</p> <p>Немного свободной жидкой крови в просвете кишки</p> <p>Кровь в просвете или видимая кровоточивость после промывания внутрипросветной крови/видимая кровоточивость из измененной слизистой оболочки</p>
Эрозии и язвы	<p>Нет – 0</p> <p>Эрозии – 1</p> <p>Поверхностные язвы – 2</p> <p>Глубокие язвы – 3</p>	<p>Слизистая оболочка нормальная</p> <p>Маленькие (до 5 мм) дефекты слизистой оболочки белого или желтого цвета с плоским краем</p> <p>Более крупные (более 5 мм) дефекты слизистой оболочки, которые представляют собой отдельные язвы, покрытые фибрином, но являются поверхностными</p> <p>Более глубокие язвенные дефекты на слизистой оболочке со слегка приподнятым краем</p>

### 2.3.2 Результаты сравнительного и факторного анализ

По полу, возрасту, длительности ЯК, факту дебюта заболевания, сравниваемые группы статистически значимо не различались –  $p = 0,6$ .

Биологическая терапия в анамнезе применялась чаще у пациентов, ответивших на медикаментозное лечение – в 10 (50%) случаях, против 10 (18%) наблюдений в хирургической группе,  $p = 0,001$ .

Среди пациентов, которым выполнялась колэктомия, среднее значение уровня альбумина было значимо ниже –  $28 (\pm 5,2)$  г/л, чем в группе консервативной терапии –  $34 (\pm 4,8)$  г/л,  $p = 0,0002$ .

Аналогичная тенденция выявлена в значении уровня гемоглобина, который оказался ниже в группе колэктомии –  $96 (\pm 19)$  г/л, по сравнению с его значением в группе эффективной консервативной терапии –  $118 (\pm 18)$  г/л,  $p < 0,0001$ . Медиана уровня С – реактивного белка была вдвое выше у оперированных пациентов и составила  $67 (1 - 200)$  мг/л, по сравнению с  $35 (1 - 120)$  мг/л у пациентов группы консервативной терапии,  $p = 0,01$ .

При анализе эндоскопической картины, наличие «обширных, сливающихся между собой язвенных дефектов с образованием островков слизистой оболочки» (UCEIS = 8 баллов) наблюдалось в группе колэктомии у 42/54 (78%), в то время как в группе без колэктомии – лишь у 1/20 (5%),  $p < 0,0001$  (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика пациентов с тяжелой атакой ЯК

Факторы	Группа колэктомии, n=54	Группа консервативной терапии, n=20	Значение p
Возраст, медиана (мин – макс)	36 (18 – 75)	32 (23 – 66)	0,33
Пол, абс, %			
Мужчины	28 (52%)	12 (60%)	0,6
Женщины	26 (48%)	8 (40%)	

## Продолжение таблицы 5

Длительность заболевания, медиана, мес. (мин – макс)	12 (0 – 200)	31 (1 – 200)	0,14
Острое течение заболевания, абс, %	16 (29%)	5 (25%)	0,77
Биологическая терапия, абс, %	10 (18%)	10 (50%)	0,001
Альбумин, среднее, г/л ( $\pm$ SD)	28 ( $\pm$ 5,2)	34 ( $\pm$ 4,8)	0,0002
С реактивный белок, медиана, мг/л, (мин – макс)	67 (1 – 200)	35 (1 – 120)	0,01
Гемоглобин, среднее, г/л ( $\pm$ SD)	96 ( $\pm$ 19)	118 ( $\pm$ 18)	<0,0001
Обширные язвенные дефекты при колоноскопии, абс, %	42 (78%)	1 (5 %)	<0,0001

В результате ROC-анализа определены пороговые значения для следующих критериев: альбумин – <31 г/л (чувствительность – 76 %, специфичность – 80 %,  $p=0,0003$ ) и гемоглобина – <107 г/л (чувствительность – 76 %, специфичность – 70 %,  $p=0,0002$ ). Для С – реактивного белка пороговое значение не определено по причине недостаточного значения диагностической ценности (AUC = 0,62; 95% ДИ: 0,49 – 0,71) (таблица 6, рисунок 14).

Таблица 6 – ROC-анализ количественных переменных

Переменная	AUC	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Альбумин (г/л)	0,77	31	80%	76%
Гемоглобин (г/л)	0,79	107	76%	70%
С – реактивный белок	0,62	не определено	не определена	не определена

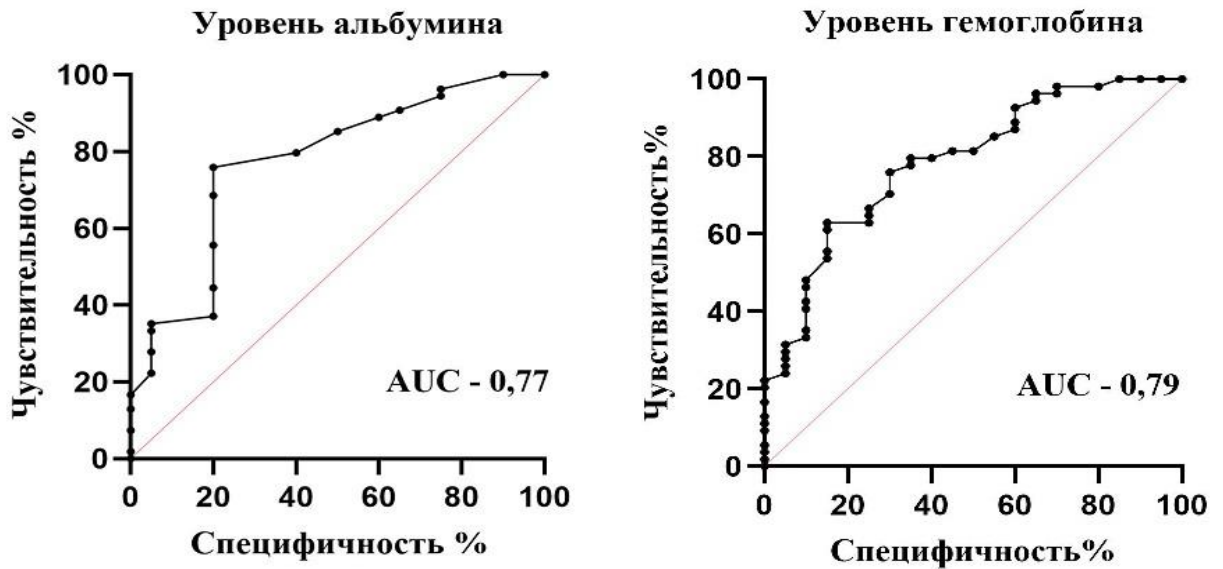


Рисунок 14 – ROC-кривые переменных «уровни альбумина и гемоглобина»

На основании полученных бинарных переменных проведен однофакторный анализ. В результате этого выявлено, что уровень альбумина  $> 31$  г/л статистически значимо снижал вероятность колэктомии (ОШ = 0,8; 95% ДИ: 0,7 – 0,9)  $p = 0,001$ . Уровень гемоглобина  $> 107$  г/л оказывал аналогичный эффект, снижая шансы необходимости в хирургическом лечении (ОШ = 0,94; 95% ДИ: 0,91 – 0,97),  $p = 0,0005$ . Эндоскопическая картина наличия обширных язвенных дефектов резко увеличивала вероятность колэктомии в течение госпитализации (ОШ = 83,6; 95% ДИ: 9,9 – 699,8) (таблица 7).

Таблица 7 – Результаты однофакторного и многофакторного анализов

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	P
Альбумин $> 31$ г/л	0,8 (0,71 – 0,91)	0,001	0,67 (0,48 – 0,9)	0,017
Гемоглобин $> 107$ г/л	0,9 (0,91 – 0,97)	0,0005	0,88 (0,79 – 0,99)	0,018
Эндоскопическая картина	83,6 (9,9 – 699,8)	0,000045	292,6 (17,1 – 499,5)	0,0023

В результате проведенного многофакторного регрессионного анализа установлено, что уровни альбумина и гемоглобина выше установленных пороговых значений снижали вероятность выполнения хирургического лечения (ОШ = 0,67; 95% ДИ: 0,48 – 0,9) и (ОШ = 0,88; 95% ДИ: 0,79 – 0,99). Наличие обширных язвенных дефектов гораздо более значимо повышало вероятность колэктомии (ОШ = 292,6; 95% ДИ: 17,1 – 499,5),  $p = 0,0023$ .

### **2.3.3 Построение валидационной прогностической модели сверхтяжелой атаки ЯК**

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 статистически значимо возрастал до 100% (рисунок 15).

Разработанная прогностическая модель сверхтяжелой атаки ЯК обладает высокой предсказательной ценностью (AUC = 0,93,  $p=0,006$ ).



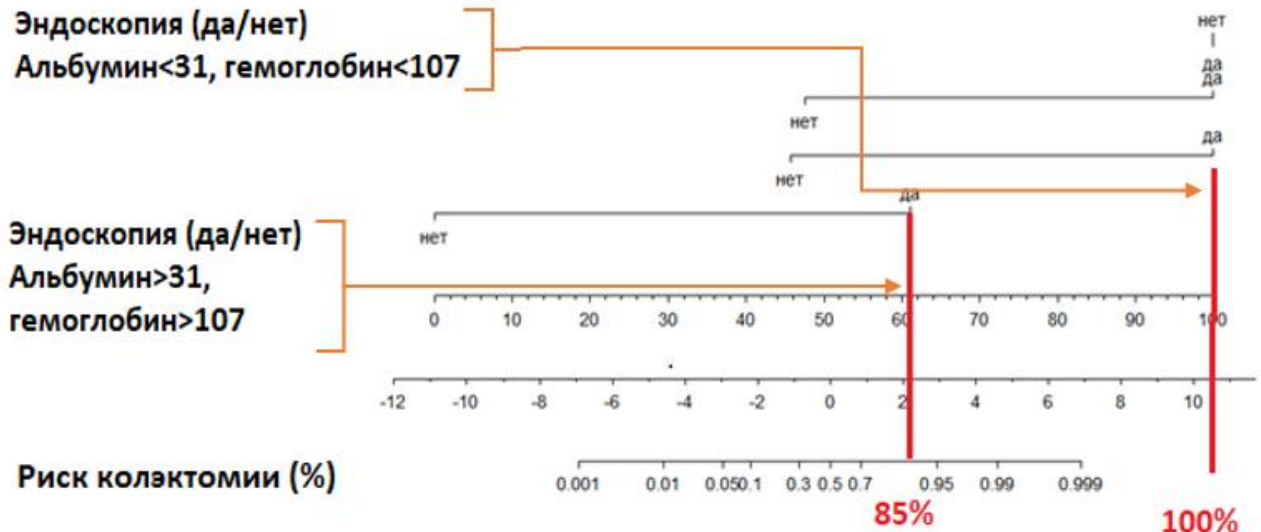


Рисунок 15 – Прогностическая валидационная модель – номограмма.

Представлены включенные в логистическую регрессию предикторы в виде дихотомических данных (да/нет). Нижняя шкала (от 0 до 1.0) указывает на риск возникновения события – колэктомии

### 2.3.4 Резюме

Проведенный ретроспективный анализ отчасти подтверждает результаты представленного ранее систематического обзора. Уровень альбумина, гемоглобина и эндоскопическая картина, при которой определяются обширные язвенные дефекты, продемонстрировали высокую значимость в прогнозировании колэктомии у пациентов с тяжелой атакой ЯК. На основании этих данных удалось построить прогностическую модель с высоким уровнем диагностической ценности.

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.

Стоит отдельно отметить, что критерий уровня гемоглобина менее 108 г/л не был включен в критерии сверхтяжелой атаки ЯК по причине слабой прогностической ценности, по сравнению с другими критериями.

С учетом этого, представляется возможным использование данной прогностической модели в качестве критериев выделения группы пациентов со сверхтяжелой атакой язвенного колита. Полученная модель взята за основу для проведения многоцентрового обсервационного исследования.

## **2.4 Проспективное исследование**

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 обсервационное проспективное когортное исследование, зарегистрированное в базе ClinicalTrials.gov Identifier: NCT0394793 [11]. Период набора пациентов составил 2 года: сентябрь 2019 – сентябрь 2021 года.

В исследовании также приняли участие 2 колопроктологических Центра субъектов РФ: отделение колопроктологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования клиники «Самарского государственного медицинского университета» (г. Самара) и Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» (г. Астрахань).

### **2.4.1 Критерии отбора пациентов**

На основании проведенного ранее ретроспективного анализа сформулированы следующие критерии отбора пациентов в проспективное исследование.

**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.

Описанный критерий включает в себя:

- гормональная резистентность;
- гормональная зависимость;
- потеря эффекта биологической терапии.

**Критерии исключения:**

1. Трансформация диагноза в болезнь Крона.
2. Непредвиденные обстоятельства.

**2.4.2 Дизайн исследования**

С целью верификации диагноза на амбулаторном этапе выполнялась сигмоскопия без подготовки. При обнаружении эндоскопической картины обширных, сливающихся между собой язвенных дефектов с образованием «островков» слизистой оболочки, как минимум в одном анатомическом отделе толстой кишки, на фоне метаболических нарушений (гипоальбуминемия менее 31 г/л) – устанавливался диагноз «сверхтяжелой» атаки ЯК и пациент включался в исследование (рисунок 16).



Рисунок 16 – Блок-схема дизайна исследования

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) (таблица 8).

Таблица 8 – Тяжесть атаки согласно сокращенному индексу активности ЯК (Мейо)

Значение индекса (баллы)	0	1	2	3
Частота стула	Норма	На 1–2/день больше нормы	На 3–4/день больше нормы	На 5–6/день больше нормы
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Сплошь кровь
Общая оценка состояние врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Состояние тяжелое
Суммарно более 6 баллов – тяжелая атака				

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.

Пациенты, «ответившие» на терапию преднизолоном, продолжали лечение кортикостероидом в той же дозировке до 7 суток. Ключевым вопросом на данном этапе являлось продление терапии у пациентов с «отсутствием ответа». Решение о продолжении лечения принималось консилиумом в случаях отсутствия критического усугубления лабораторных показателей. Важно дополнить, что колэктомия на данном этапе выполнялась при развитии острых кишечных осложнений ЯК, а также при клинически значимом ухудшении состояния пациентов с «отсутствием ответа», что расценивалось как «гормональная резистентность».

На 7 сутки терапии клинический «ответ» оценивался на основании подсчета «кратности стула с кровью» ввиду необъективности «индекса Мейо» на этом этапе, вследствие изменения клинической картины на фоне эффекта от гормональной терапии. При достижении «ответа» производилось снижение дозировки преднизолона с переходом на пероральный прием до момента выписки пациента.

Сохранение активности ЯК в виде наличия жидкого стула с кровью являлось критерием «отсутствия ответа» на проводимую терапию преднизолоном. В этом случае, а также при невозможности начала терапии 2 – й линии (биологическая терапия), выполнялось хирургическое вмешательство по аналогичным, что и на 3 сутки показаниям. Решение о начале биологической терапии также принималось консилиумом в случаях «отсутствия ответа» или «потери ответа» после 7 суток при отсутствии клинически значимого ухудшения состояния больного. Препятствием к назначению биологической терапии являлось наличие противопоказаний, сформулированных врачом – фтизиатром или обнаружение ЦМВ инфекции в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки по результату ПЦР. При ассоциации ЯК с ЦМВ – инфекцией, назначалась системная противовирусная терапия Ганцикловиром до элиминации вирусной нагрузки.

Важно отметить, что резкое ухудшение состояния пациентов, а также развитие острых кишечных осложнений на любом из этапов терапии являлось показанием к проведению хирургического лечения.

### **2.4.3 Характеристика пациентов**

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, пациента 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 (таблица 9).

Таблица 9 – Общая характеристика больных

Переменные	Значение
Пол:	
Мужской	43 (61%)
Женский	28 (39%)
Медина возраста, лет	35 (29, 48)
Медиана индекса массы тела, кг/м <sup>2</sup>	21 (19, 25)
Характер поражения слизистой оболочки толстой кишки:	
Тотальное поражение	65 (91%)
Левостороннее поражение	6 (9%)
Характер течения як:	
Острое	30 (42%)
Хроническое (непрерывное и рецидивирующее)	41 (58%)
Медиана длительности анамнеза як, месяцев	12 (2, 50)

## Продолжение таблицы 9

Медикаментозная терапия в анамнезе:	
Системные кортикостероиды	45 (63%)
Тиопурины	23 (32%)
Ингибитор фактора некроза опухоли $\alpha$	5 (7%)
Ингибитор интегрина $\alpha 4\beta 3$	2 (3%)

При поступлении в клинику, перед началом гормональной терапии, медиана индекса тяжести ЯК Мейо составила максимальное значение – 9 (9, 9) баллов. Рассчитывались также медианы и средние значения исходных лабораторных показателей крови, оцененных при поступлении пациентов в клинику (таблица 10).

Таблица 10 – Параметры пациентов при поступлении в клинику

Переменные	Значение
Ассоциация колита с ЦМВ инфекцией	25 (35%)
Медиана количества копий ПЦР ЦМВ инфекции, среди всех пациентов	0 (0, 8300)
Медиана индекса Мейо при поступлении, баллы	9 (9, 9)
Средний уровень гемоглобина при поступлении, г/л	104 ( $\pm$ 22)
Медиана уровня альбумина при поступлении, г/л	30 (26, 31)
Медиана уровня С – реактивного белка при поступлении, мг/л	100 (48, 142)

Обращает на себя внимание выраженная гипоальбуминемия у большинства пациентов, 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.



Как упоминалось ранее, при оценке эффективности гормональной терапии на 3 и 7 сутки производилась оценка и регистрация аналогичных лабораторных показателей (таблица 11).

Таблица 11 – Показатели оценки эффективности терапии на 3 и 7 сутки

Среднее значение индекса Мейо на 3 сутки терапии, баллы	6 ( $\pm$ 1,5)
Медиана уровня альбумина на 3 сутки терапии, г/л	29 (25, 31)
Медиана уровня гемоглобина на 3 сутки терапии, г/л	99 (88, 115)
Медиана уровня С – реактивного белка на 3 сутки терапии, мг/л	34 (12, 62)
Медиана кратности стула на 7 сутки терапии,	2 (0, 5)
Средний уровень альбумина на 7 сутки терапии, г/л	29 ( $\pm$ 4,3)
Средний уровень гемоглобина на 7 сутки терапии, г/л	107 ( $\pm$ 17)
Медиана уровня С – реактивного белка на 7 сутки терапии, мг/л	11 (6, 35)

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.

Таким образом, на основании представленных материалов осуществлена дальнейшая оценка результатов лечения пациентов со сверхтяжелой атакой язвенного колита и статистические расчеты.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ОБСЕРВАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Непосредственные результаты лечения

Всего в исследование включен 71 пациент. Стоит сразу обратить внимания, что после начала гормональной терапии и еще до проведения оценки эффекта лечения преднизолоном на 3 сутки, были оперированы 2 (3%) пациента в экстренном порядке в объеме колэктомии по причине развития острых кишечных осложнений ЖК (токсическая дилатация – 1 и перфорация ободочной кишки – 1).

В обоих случаях экстренного оперативного вмешательства наблюдалось острое течение ЖК, без предшествующей специфической гормональной терапии. Вероятно, гормональная терапия была инициирована достаточно поздно, поэтому осложнения ЖК развились в столь ранние сроки. Подобных случаев в исследовании лишь 2, что является недостаточным объемом выборки для поиска причинно – следственной связи сроков обращения за медицинской помощью и риском неблагоприятного исхода лечения.

Принимая во внимание этот факт, непосредственная эффективность лечения на 3 сутки оценивалась у 69 пациентов.

**3 сутки терапии.** Клинически «ответ» на терапию преднизолоном на 3 сутки был зарегистрирован у 22/69 (32%) пациентов, и они все продолжили терапию в прежней дозировке. «Отсутствие ответа» при лечении кортикостероидом на 3 сутки было отмечено у 47/69 (68%) больных.

Из 47 пациентов, у которых была констатирована неэффективная гормональная терапия на 3 сутки, 35/47 (75%) больных продолжили лечение преднизолоном в прежних дозировках с целью достижения эффекта в дальнейшем, а в остальных 12/47 (25%) случаях была выполнена колэктомия в срочном порядке. Стоит отдельно отметить, что данная тактика ведения пациентов основа на актуальных клинических рекомендациях. При этом,

показанием для хирургического лечения являлось развитие ранней гормональной резистентности и прогрессирующее ухудшение метаболических показателей.

Далее, среди пациентов, продолживших терапию преднизолоном, в промежутке между 3 и 7 сутками хирургическому лечению по аналогичным срочным показаниям было подвергнуто еще 7 больных в связи с так называемой «потерей ответа» на ГКС, ухудшением состояния больных, что потребовало хирургического лечения по срочным показаниям. Таким образом, суммарно в 21/71 (32%) случае переоценка эффективности гормональной терапии на 7 сутки не проводилась, ввиду хирургического лечения до указанного срока.

Отдельного внимания заслуживает ассоциация сверхтяжелой атаки ЯК с ЦМВ – инфекцией в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки в 25 (35%) случаях. При ассоциации с ЦМВ – инфекцией при развитии гормональной резистентности отсутствовала возможность проведения терапии 2-й линии и в этом случае прибегали к хирургическому лечению.

**7 сутки терапии.** Оценка эффективности терапии на 7 сутки проводилась у 50 (70%) пациентов. Как было описано ранее, критерием «ответа» являлось отсутствие диареи с кровью, а также результаты переоценки лабораторных показателей. Положительный эффект от проводимого лечения на 7 сутки зарегистрирован у 28/50 (56%) пациентов, а неэффективность гормональной терапии наблюдалась в 22/50 (44%) случаях (рисунок 17).

После оценки эффективности терапии на 7 сутки, 8 «ответивших» пациентов были выписаны из стационара после снижения дозы преднизолона для проведения поддерживающей терапии препаратами 5 – АСК, в том числе тиопуринами в амбулаторных условиях. Также 13 пациентам из группы «ответивших» была начата биологическая терапия по причине возврата активности заболевания при снижении дозировки преднизолона. По этой же причине на фоне усугубления метаболических показателей или развития острых кишечных осложнений ЯК, а также при невозможности начала терапии 2-й линии – 7 пациентов были оперированы после 7 суток.

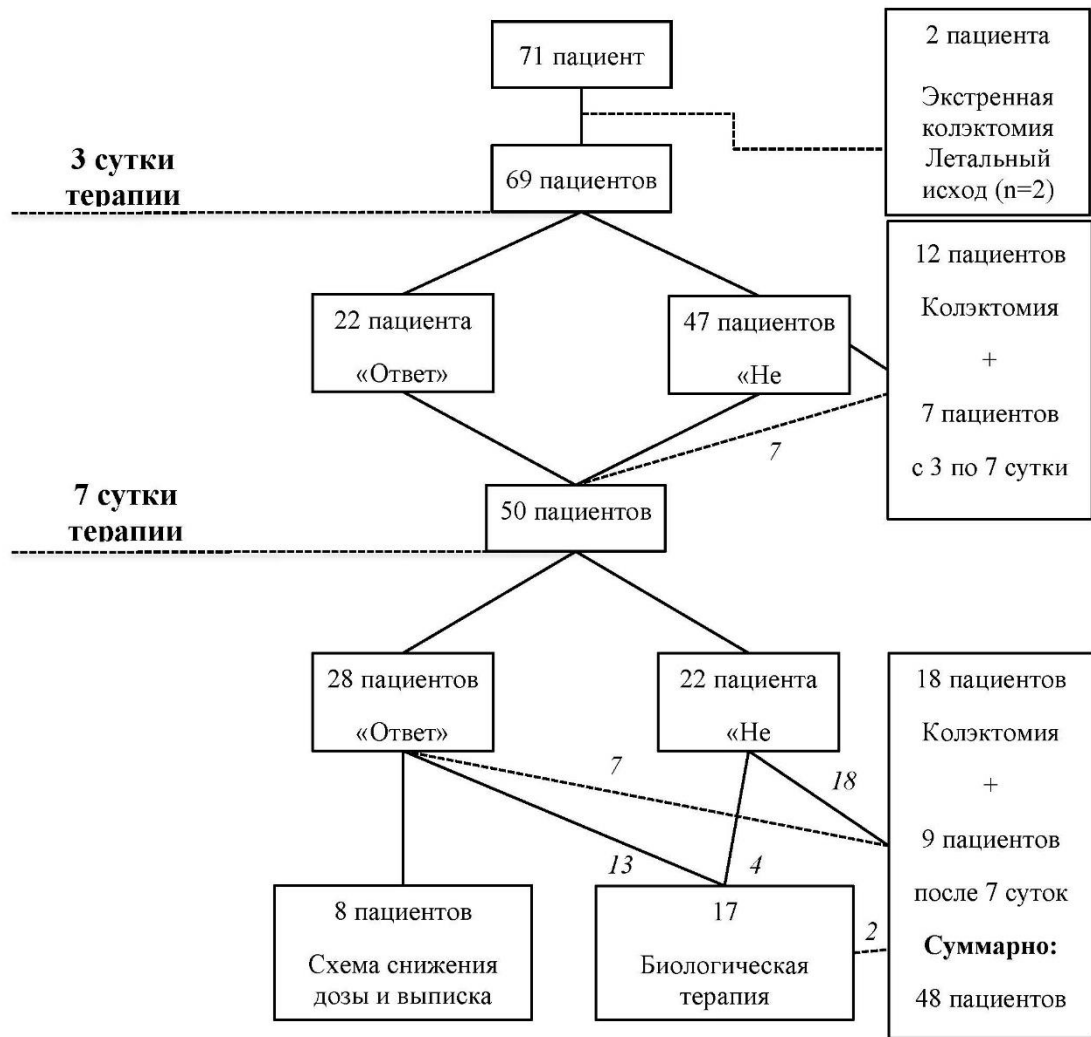


Рисунок 17 – Блок-схема лечения пациентов

Среди пациентов, у которых на 7 сутки констатирована неэффективность гормональной терапии, 18 больным выполнено срочное хирургическое вмешательство. Показанием для хирургического лечения являлась констатация гормональной резистентности при невозможности назначения биологической терапии. Биологическая же терапия была начата в 4 случаях.

**Общие непосредственные результаты.** 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 ЖК. 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.

### **3.2 Сравнительная характеристика**

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 (таблица 12).

Таблица 12 – Результаты сравнительного анализа переменных в группах

Переменные	Хирургическое лечение n = 48	Консервативная терапия n = 23	Значение p
Мужской пол Женский пол	29 (60 %) 19 (40 %)	14 (61 %) 9 (39 %)	0,9
Ме возраста, лет, (Q1, Q3)	37 (29, 51)	30 (25, 38)	0,02*
Ме индекса массы тела, кг/м <sup>2</sup> , (Q1, Q3)	21,5 (18, 26)	21 (20, 24)	0,9
Тотальное поражение ЯК	44 (92 %)	21 (91 %)	0,9
Острое течение ЯК	23 (48 %)	7 (30 %)	0,3
Медиана длительности анамнеза, месяцев, (Q1, Q3)	8 (2, 46)	13 (3, 50)	0,3
Терапия в анамнезе:			
Системные стероиды	30 (62 %)	15 (65 %)	0,9
Тиопурины	13 (27%)	10 (43%)	0,2
Биологическая терапия	6 (12%)	3 (13%)	0,9
Ассоциация с ЦМВ – инфекцией	20 (42%)	5 (21,8%)	0,1
Медиана ПЦР ЦМВ-инфекция, копий x 10 <sup>5</sup> , (Q1, Q3)	0 (0, 9500)	0 (0, 0)	0,05*

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,  $p = 0,03$ .

### 3.3 Сравнительный анализ переменных

#### 3.3.1 Альбумин

При сравнении лабораторных показателей 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 ( $p = 0,002$ ) (рисунок 18).

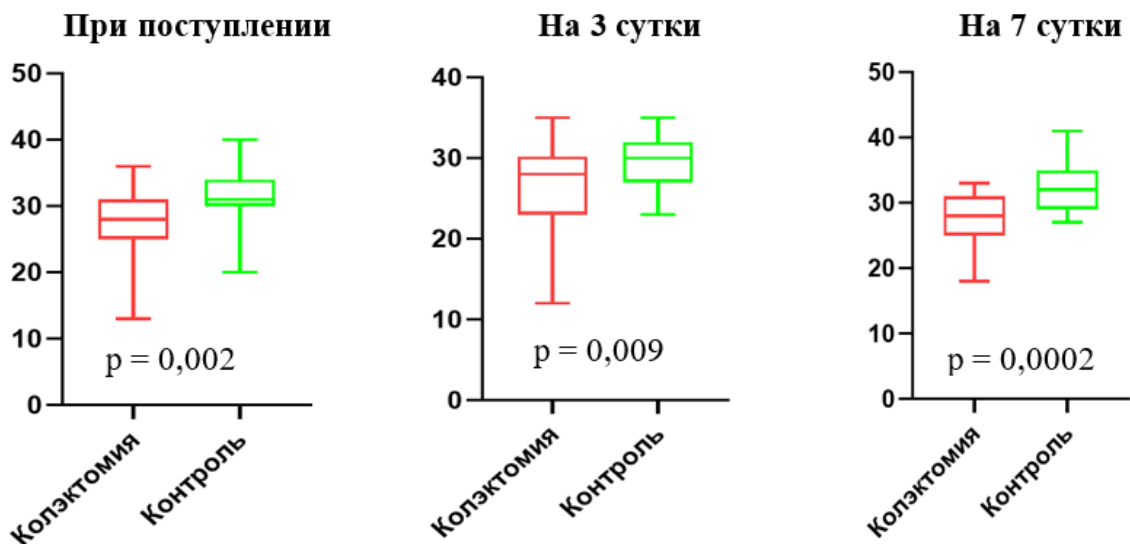


Рисунок 18 – Уровни альбумина в группах при поступлении, на 3 и 7 сутки лечения

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 ( $p = 0,0002$ ).

При этом, дополнительно проведено множественное сравнение динамики уровней альбумина в группах колэктомии и контроля, статистической значимой разницы не выявлено – изменение значений переменной внутри групп происходило симметрично,  $p = 0,8$  и  $p = 0,2$ .

### **3.3.2 С-реактивный белок**

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 19).

При множественном сравнении динамики показателя, выявлена статистически значимое снижение значений С – реактивного белка от момента поступления до 7 суток терапии в обеих группах, в том числе уровень был ниже в группе консервативной терапии,  $p = 0,0001$  (рисунок 20).



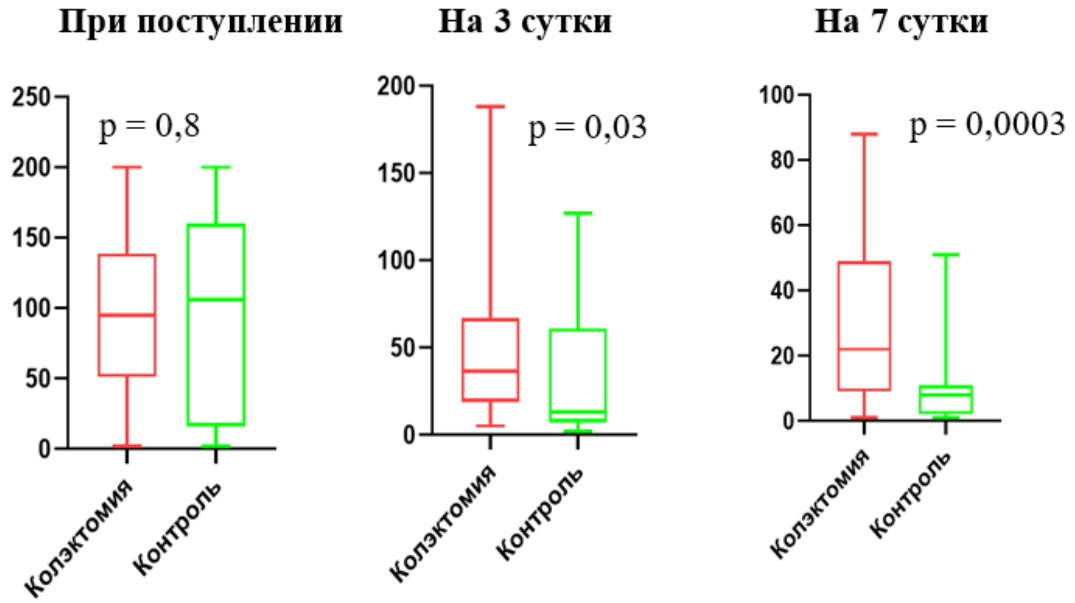


Рисунок 19 – Уровни С-реактивного белка в группах при поступлении, на 3 и 7 сутки лечения

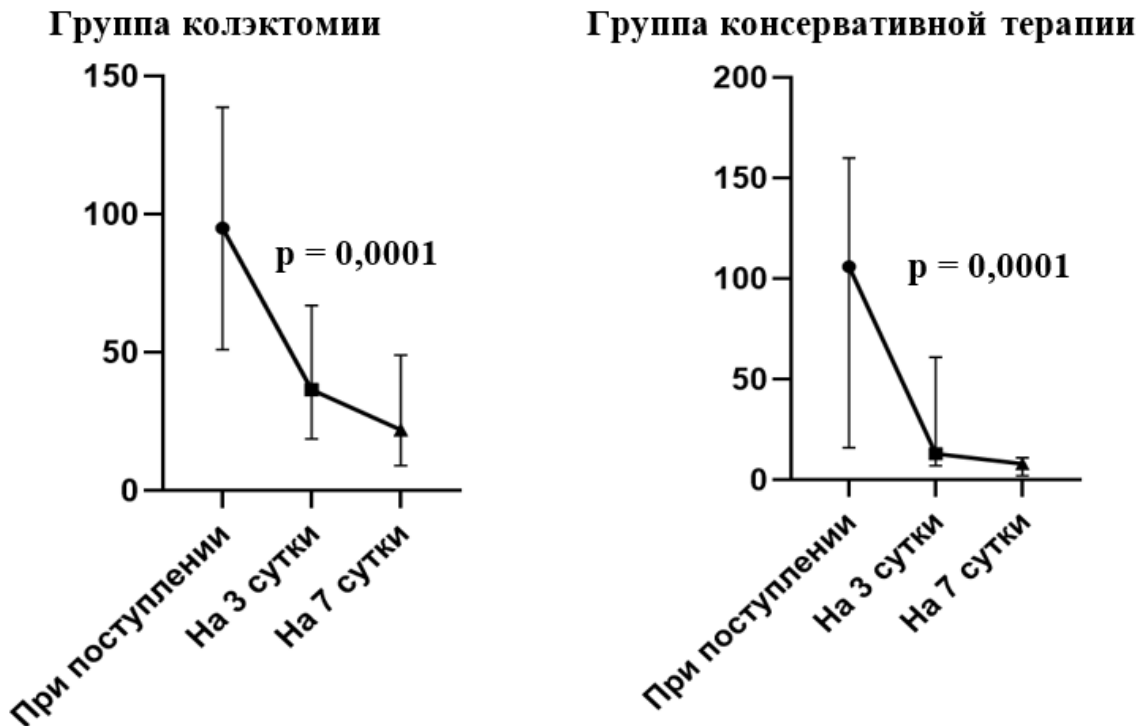


Рисунок 20 – Уровни С – реактивного белка в группах при поступлении, на 3 и 7 сутки лечения

### 3.3.3 Гемоглобин

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 разницы 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 21).

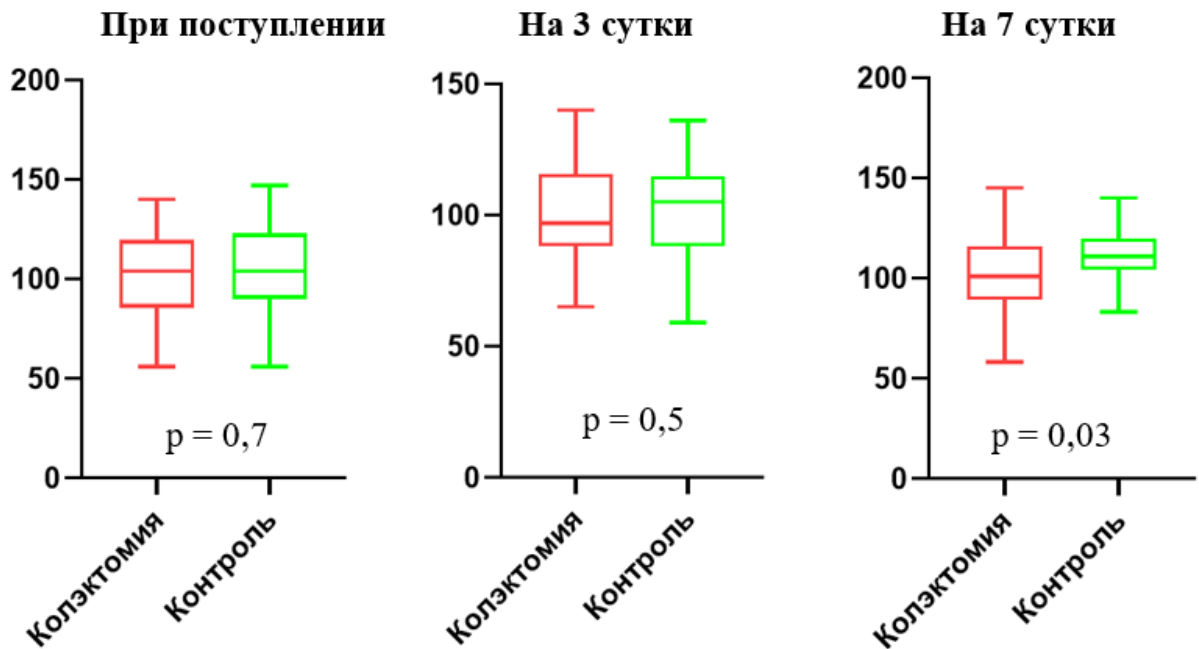


Рисунок 21 – Уровни гемоглобина в группах при поступлении, на 3 и 7 сутки лечения

При множественном сравнении уровней гемоглобина статистически значимой разницы от момента поступления до 7 суток терапии в обеих группах не выявлено,  $p = 0,7$  и  $p = 0,2$ , соответственно.

### 3.3.4 Индекс Мейо

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,  $p = 0,0001$  (рисунок 22). На 7 сутки оценка эффективности по индексу Мейо не проводилась.

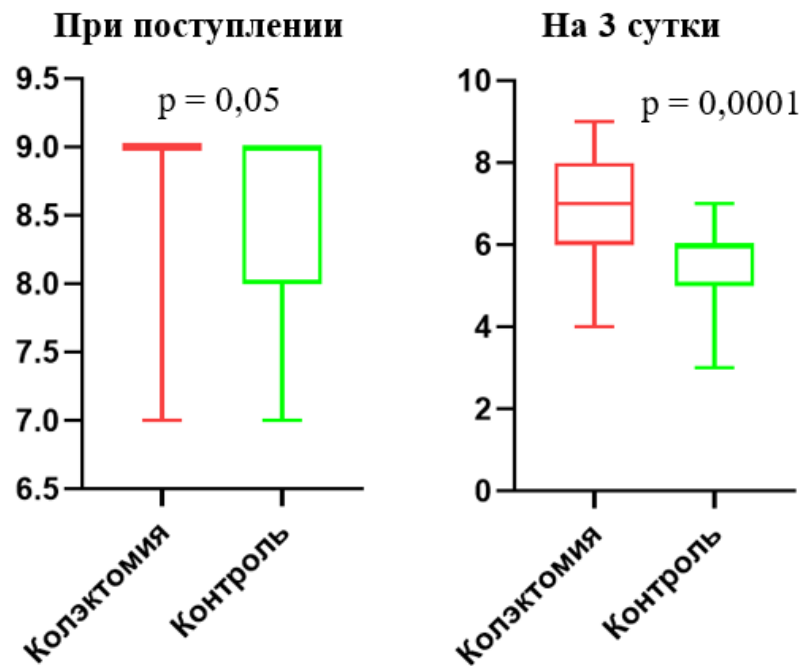


Рисунок 22 – Значения индекса Мейо в группах при поступлении и на 3 сутки лечения

При сравнении медиан индекса Мейо от момента поступления до 3 суток терапии в обеих группах, выявлено статистически более значимое снижение значения в группе консервативного лечения,  $p = 0,0001$  (рисунок 23).

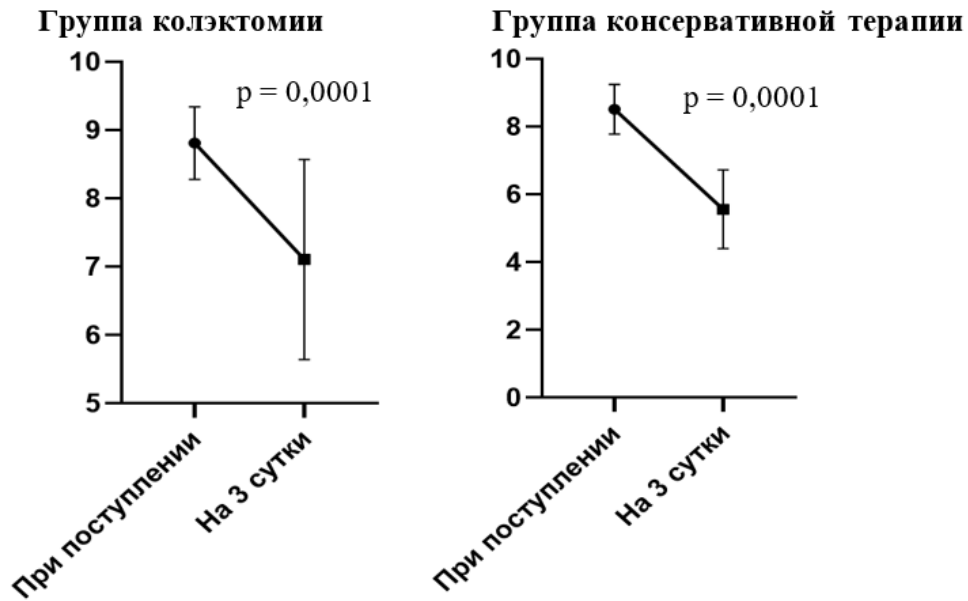


Рисунок 23 – Значения индекса Мейо в группах при поступлении и на 3 сутки лечения

### 3.4 ROC-анализ числовых показателей

Следующим этапом проведен ROC – анализ для всех количественных переменных с определением пороговых значений (таблица 13). Статистически значимой диагностической ценностью в прогнозировании колэктомии обладали следующие переменные: возраст пациентов  $\geq 47$  лет ( $p = 0,03$ ), уровень альбумина при поступлении  $\leq 29$  г/л ( $p = 0,0004$ ), а также отобрана переменная «ПЦР к цитомегаловирусу»  $\geq 10\ 000$  копий в биоптате,  $p = 0,07$ .

На 3 сутки терапии: уровень альбумина менее 24 г/л ( $p = 0,001$ ) и С-реактивного белка выше 40 мг/л ( $p = 0,03$ ), а также значение индекса Мейо выше 7 баллов ( $p = 0,0002$ ).

На 7 сутки проводимой терапии статистически значимую диагностическую ценность продемонстрировали: кратность стула с кровью более 4 раз в сутки ( $p = 0,0002$ ), уровень альбумина менее 26 г/л ( $p = 0,0006$ ), уровень гемоглобина менее 94 г/л ( $p = 0,02$ ), уровень С-реактивного белка более 29 мг/л ( $p = 0,0004$ ).

Таблица 13 – ROC-анализ числовых переменных

Предиктор	AUC (95% ДИ)	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	Критический уровень
При поступлении				
Возраст	0,66 (0,53 – 0,79)	31 (20 – 45)	87 (68 – 95)	≥ 47 лет
ПЦР ЦМВ (копий)	0,65 (0,49 – 0,75)	21 (12 – 34)	95 (79 – 99)	≥ 10 000
Индекс массы тела	0,5 (0,37 – 0,64)	нет	нет	нет
Длительность анамнеза	0,57 (0,43 – 0,71)	нет	нет	нет
Уровень альбумина	0,76 (0,64 – 0,83)	56 (42 – 60)	87 (68 – 95)	≤ 29 г/л
Уровень	0,53 (0,39 – 0,68)	нет	нет	нет
Уровень С – реактивного белка	0,52 (0,36 – 0,67)	нет	нет	нет
Индекс Мейо	0,6 (0,46 – 0,75)	нет	нет	Нет
На 3 сутки терапии				
Уровень альбумина	0,69 (0,56 – 0,82)	26 (16 – 40)	95 (79 – 99)	≤ 24 г/л
Уровень	0,55 (0,4 – 0,69)	нет	нет	нет
Уровень СРБ	0,66 (0,51 – 0,81)	83 (69 – 91)	61 (41 – 78)	≥ 40 мг/л
Индекс Мейо	0,78 (0,67 – 0,88)	43,5 (30 – 58)	100 (86 – 100)	≥ 7 баллов
На 7 сутки терапии				
Кратность стула с кровью	0,8 (0,68 – 0,92)	46 (29 – 64)	100 (86 – 100)	≥ 4 раз
Уровень альбумина	0,78 (0,66 – 0,9)	37 (21 – 56)	100 (86 – 100)	< 26 г/л
Уровень	0,68 (0,53 – 0,84)	41 (24 – 59)	95 (79 – 99)	≤ 94 г/л
Уровень СРБ	0,79 (0,66 – 0,92)	44 (28 – 63)	95 (79 – 99)	≥ 30 мг/л

### 3.5 Однофакторный анализ потенциальных предикторов колэктомии

Отобранные переменные были переведены в дихотомический тип данных в зависимости от полученных критических значений (да / нет), после чего был проведен однофакторный анализ статистически значимых факторов.

В результате однофакторного анализа, направленного на выявление возможных предикторов колэктомии, статистически значимо ассоциирован с колэктомией был уровень альбумина менее 29 г/л при поступлении (ОШ = 8,6; 95% ДИ: 2,4 – 29,4,  $p = 0,0007$ ).

На 3 сутки терапии в качестве вероятных предикторов колэктомии были определены: индекс Мейо  $\geq 7$  баллов (ОШ = 4,9; 95% ДИ: 1,8 – 13,2,  $p = 0,003$ ), уровень альбумина  $\leq 24$  г/л (ОШ = 7,8; 95% ДИ: 1,2 – 86,6,  $p = 0,05$ ), уровень С – реактивного белка  $\geq 40$  мг/л (ОШ = 7,4; 95% ДИ: 2,5 – 22,1,  $p = 0,0007$ ).

Для 7 суток проводимой терапии выявлены следующие возможные предикторы колэктомии: стул с кровью  $\geq 4$  раз в сутки (ОШ = 6,6; 95% ДИ: 1,5 – 23,9,  $p = 0,007$ ), уровень альбумина  $\leq 25$  г/л (ОШ = 5,7; 95% ДИ: 1,2 – 28,2,  $p = 0,04$ ), уровень С-реактивного белка  $\geq 30$  мг/л (ОШ = 9,5; 95% ДИ: 2,1 – 45,4,  $p = 0,005$ ), уровень гемоглобина  $\leq 94$  г/л (ОШ = 7,6; 95% ДИ: 1,6 – 36,5,  $p = 0,01$ ).

### 3.6 Логистическая регрессия и построение прогностических моделей предикторов колэктомии на разных сроках лечения

С учетом возможного влияния на прогнозирование колэктомии, все потенциальные предикторы колэктомии были включены в многофакторный анализ, проведена логистическая регрессия. Важно отметить, что формула логистической регрессии составлена отдельно для предикторов колэктомии при поступлении, на 3 и 7 сутки терапии (таблица 14).

Таблица 14 – Окончательные результаты факторного анализа

Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p – value	ОШ (95% ДИ)	p – value
При поступлении				
Возраст $\geq 47$ лет	3 (0,8 – 10,7)	0,1	2,9 (0,74 – 14,9)	0,15
Альбумин $\leq 29$ г/л	8,6 (2,4 – 29,3)	0,0007	8,1 (2,4 – 38,3)	0,002*

Продолжение таблицы 14

ПЦР $\geq$ 10 000 копий в биоптате	2,7 (0,6 – 13)	0,3	2,7 (0,5 – 19,9)	0,26
На 3 сутки гормональной терапии				
Альбумин менее 24 г/л	7,7 (1,2 – 86)	0,05	5,4 (0,6 – 34,8)	0,2
С – реактивный белок более 15,5 мг/л	7,4 (2,5 – 22)	0,0007	9 (2,4 – 46,1)	0,003*
Индекс Мейо более 7 баллов	4,9 (1,8 – 13,2)	0,003	13,3 (3,3 – 75,7)	0,0009*
На 7 сутки гормональной терапии				
Стул с кровью более 4 раз	6,6 (1,5 – 23,9)	0,007	3,4 (0,6 – 21,1)	0,1
Альбумин менее 26 г/л	5,7 (1,4 – 28,2)	0,04	1,2 (0,1 – 11,9)	0,8
Гемоглобин менее 94 г/л	7,6 (1,6 – 36,5)	0,01	19 (2,5 – 120,6)	0,01*
С – реактивный белок более 29 мг/л	9,5 (2,1 – 45,4)	0,005	8,3 (1,5 – 68,5)	0,02*

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,  $p = 0,002$ ). Логистическая модель признана устойчивой, AUC – 0,77,  $p = 0,0002$  (рисунок 24).

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,  $p = 0,0009$ ). Логистическая модель также признана устойчивой, AUC – 0,86,  $p = 0,00011$  (рисунок 25).

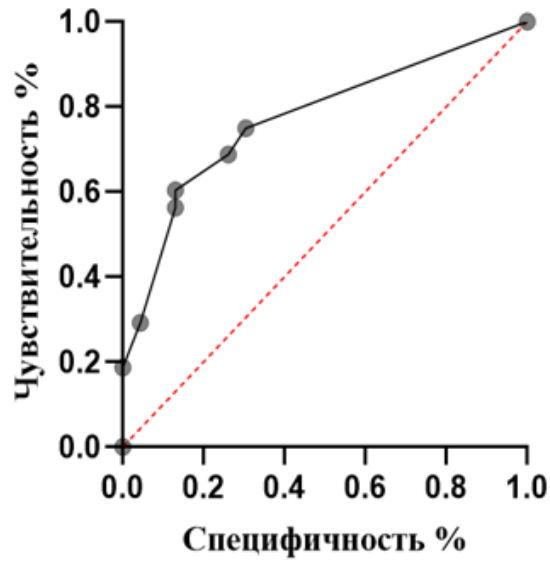


Рисунок 24 – ROC-кривая логистической модели предикторов на момент поступления в клинику (AUC – 0,77)

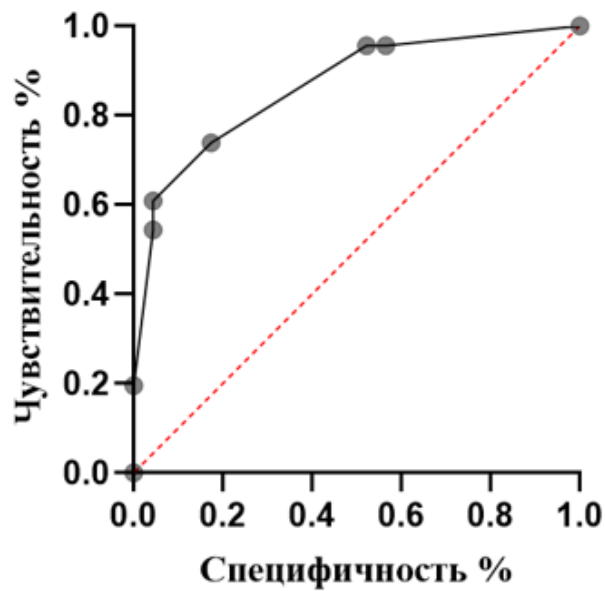


Рисунок 25 – ROC-кривая логистической модели предикторов на 3 сутки лечения (AUC – 0,86)



На 7 сутки терапии независимыми предикторами колэктомии являлись уровень С – реактивного белка более 30 мг/л (ОШ = 8,3; 95% ДИ: 1,5 – 68,5,  $p = 0,02$ ), а также уровень гемоглобина менее 94 г/л (ОШ = 19; 95% ДИ: 2,4 – 420,6,  $p = 0,01$ ). Логистическая модель при этом признана неустойчивой по причине значения теста Хосмера – Лемешова = 0,04, что является показателем весьма вероятной ошибки. В связи с этим переменная «гемоглобин менее 94 г/л» удалена из анализа. В итоге, единственным предиктором колэктомии на 7 сутки стал уровень С – реактивного более 30 мг/л (ОШ = 5,5; 95% ДИ: 1,2, 41,2,  $p = 0,05$ ). При этом, логистическая модель – признана устойчивой (AUC – 0,78), а значение теста Хосмера – Лемешова приняло нормальное значение –  $p = 0,6$  (рисунок 26, таблица 15).

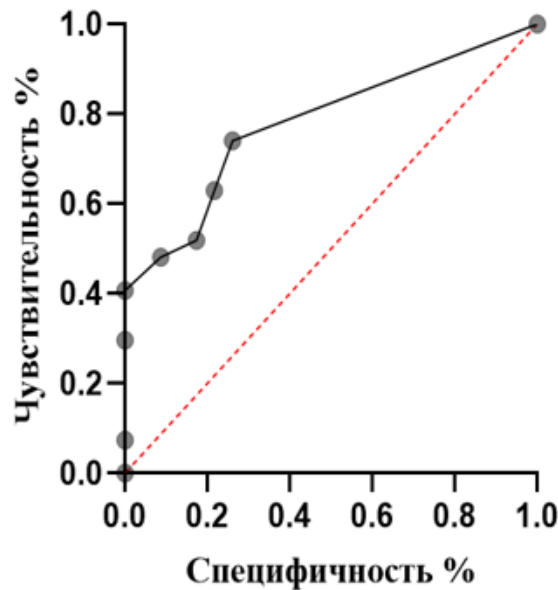


Рисунок 26 – ROC – кривая логистической модели предикторов на 7 сутки лечения (AUC – 0,78)

Таблица 15 – Проверка устойчивости логистических моделей

Логистическая модель	AUC	Отношение правдоподобия	Тест Хосмера – Лемешова	Стабильность
Перед лечением	0,77	LR = 17, $p = 0,0007$	0,9	Стабильна

Продолжение таблицы 15

На 3 сутки	0,86	LR = 31, p = 0,0001	0,9	Стабильна
На 7 сутки	0,78	LR = 14, p = 0,002	0,6	Стабильна

### 3.7 Анализ кумулятивного риска колэктомии

Предикторы, продемонстрировавшие статистическую значимость на разных сроках терапии, были дополнительно проанализированы с учетом влияния на кумулятивный риск колэктомии с учетом временного показателя (анализ Мантела – Кокса) с построением кривых. Так, 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 ( $p = 0,0005$ , OR = 3,2; 95%ДИ: 1,6 – 6,5). При этом медиана до наступления колэктомии составила 7 дней и 18 дней (рисунок 27).

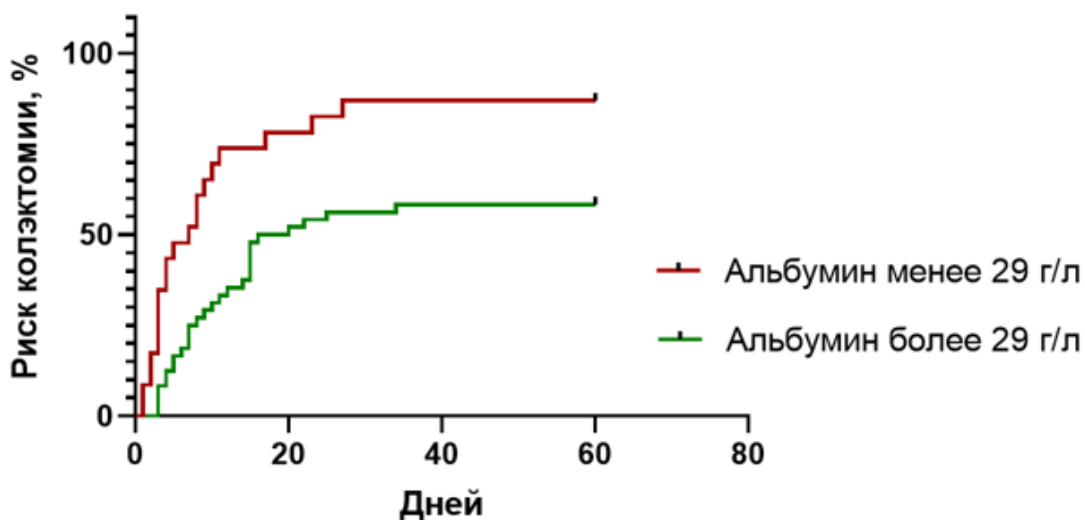


Рисунок 27 – Кумулятивный риск колэктомии в зависимости от уровня альбумина при поступлении

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 (рисунок 28).

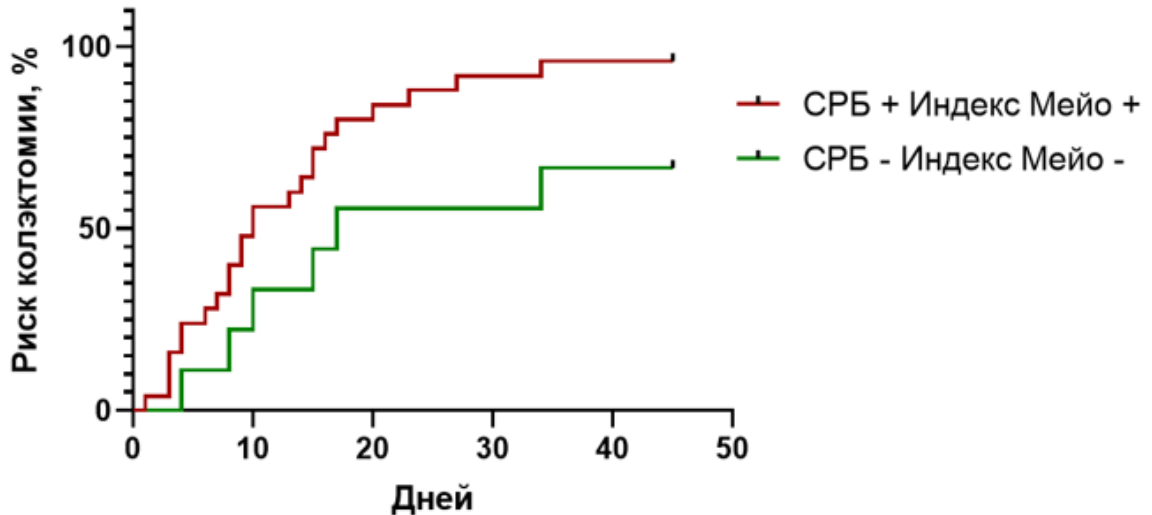


Рисунок 28 – Кумулятивный риск колэктомии в зависимости от уровня С – реактивного белка на 3 сутки лечения

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 29).

Таким образом, последовательный статистический анализ позволил построить прогностические модели у пациентов со сверхтяжелой атакой язвенного колита на разных сроках гормональной терапии с высокой диагностической ценностью.

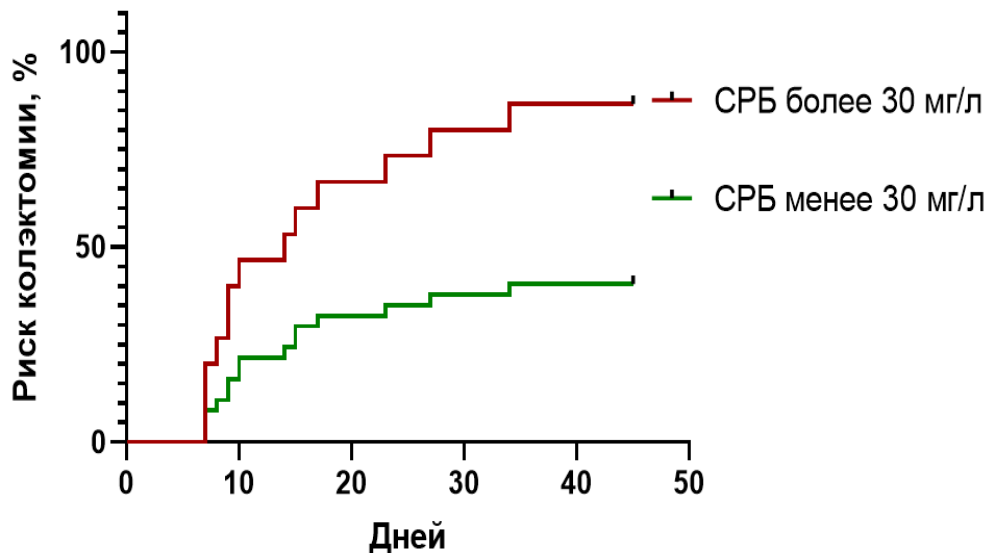


Рисунок 29 – Кумулятивный риск колэктомии в зависимости от уровня С – реактивного белка на 7 сутки лечения

С учетом результатов логистической регрессии проведен дополнительный анализ, в результате которого удалось установить причинно – следственную связь значений лабораторных показателей и высокого риска необходимости хирургического лечения (факторы риска колэктомии).

### 3.8 Анализ эффективности биологической терапии.

Отдельного внимания заслуживают закономерности, выявленные в ходе исследования при проведении биологической терапии ( $n = 17$  человек). При сравнительном анализе было выявлено, что терапия инфликсимабом проводилась у 1 (2%) в группе колэктомии и у 4 (17%) в группе контроля,  $p = 0,03$ . Терапия тофацитинибом инициирована 1 (2%) пациенту в группе колэктомии, по сравнению с 11 (48%) в группе контроля,  $p = 0,0001$ .

Проведен однофакторный анализ и выявлено, что применение как инфликсимаба (ОШ = 0,1 95%ДИ: 0,01 – 0,7), так и тофацитиниба (ОШ = 0,04 95%ДИ: 0,003 – 0,3) значительно снижают риск колэктомии. Показатель ЧБНЛ для инфликсимаба составил 2 (1 – 3,3), а для тофацитиниба – 1,6 (1 – 2,2).

## Клинические наблюдения

С целью клинической демонстрации влияния выявленных факторов риска на лечение пациентов со сверхтяжелой атакой ЯК, приводим клинический случай пациента 43 лет. Хронических заболеваний нет, тяжелых заболеваний, хирургических операций в анамнезе не было.

Из анамнеза известно, что на фоне психоэмоционального стресса, около 2 месяцев назад впервые отметил появление жидкого стула до 5 раз в сутки, без патологических примесей. Постепенно, на фоне самостоятельного лечения, состояние пациента ухудшалось и, через 7 дней после дебюта заболевания, он отметил появление крови в каждой порции стула. Частота дефекаций достигла 10 раз в сутки с примесью крови в каждой порции, а также появились ложные позывы на дефекацию слизью и кровью, в том числе, по ночам. Также было отмечено повышение температуры тела до  $38^{\circ}\text{C}$ , пациент похудел на 8 кг за 2 недели.

Пациент обратился за медицинской помощью по месту жительства, откуда был направлен в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» для консультации. При осмотре гастроэнтерологом, совместно с колопроктологом, клинически заподозрен язвенный колит, который был классифицирован как тяжелая атака на основании критериев Truelove – Witts.

При объективном осмотре: состояние расценено как средней степени тяжести. Пациент пониженного питания, индекс массы тела –  $25\text{ кг/м}^2$ . Кожные покровы бледные, сухие. На нижних конечностях отеки до средней трети голени. Температура тела –  $38,2^{\circ}\text{C}$ . Тахикардия – до 105 ударов в минуту, АД – 135/75 мм.рт.ст. Язык сухой, обложен белесоватым налетом. Живот симметричный, участвует в акте дыхания. При пальпации живот мягкий, болезненный при глубокой пальпации в левой подвздошной области. Симптомы раздражения брюшины отрицательные во всех отделах. Мочеиспускание не нарушено, темп диуреза удовлетворительный.

Местный статус: перианальная область не изменена. При пальцевом исследовании прямой кишки: тонус сфинктера сохранен, анальный канал без

патологических изменений. Слизистая оболочка нижеампулярного отдела прямой кишки умеренно разрыхлена, без язвенных дефектов. Пальцевое исследование умеренно болезненно.

Частота стула при обращении составляет 10 раз в сутки с кровью в большинстве порций, а также ложные болезненные позывы слизью и кровью до 6 раз в сутки, в том числе ночью. При этом, индекс тяжести Truelove, Witts соответствует тяжелой атаке ЯК, значение сокращенного индекса Мейо – 9 баллов из 9.

Пациенту в срочном порядке без подготовки кишечника выполнена сигмоскопия. В прямой кишке, начиная от зубчатой линии в проксимальном направлении, слизистая оболочка гиперемирована, сосудистый рисунок смазан, отмечается контактная ранимость и кровоточивость.

Начиная с дистальной трети сигмовидной кишки и далее в проксимальном направлении, слизистая оболочка резко гиперемирована и инфильтрирована, сосудистый рисунок отсутствует, определяются обширные язвенные дефекты более 5 см в диаметре, сливающиеся между собой и образующие «островки» гиперемированной слизистой оболочки. Сигмоскопия выполнялась без нагнетания воздуха, и была болезненна для пациента. В ходе этого взяты смывы для микробиологического исследования, а также биопсия для ПЦР к цитомегаловирусу.

Пациент госпитализирован в отделение гастроэнтерологии. Проведено комплексное лабораторное обследование на момент поступления. В общем анализе крови: лейкоциты –  $9,5 \cdot 10^9$ , эритроциты –  $2,5 \cdot 10^{12}$ , гемоглобин – 93 г/л, тромбоциты – 525, лейкоформула – без отклонений. Биохимический анализ крови: общий белок – 35 г/л, альбумин – 22 г/л, С – реактивный белок – 145 мг/л, остальные показатели – без грубых отклонений. Коагулограмма: протромбиновое время, АЧТВ, МНО – без отклонений; фибриноген – 5,2.

Пациенту начата гормональная терапия преднизолоном в/в в дозировке 120 мг в сутки, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Введение преднизолона осуществлялось 2 раза, в утренние часы, в том числе

ректально вводился гидрокортизон, 2 раза в сутки. Также проводилась антибактериальная терапия метронидазолом и ципрофлоксацином. Начата инфузионная терапия, трансфузия раствора альбумина в дозировке 100 мл в сутки и нутритивная энтеральная поддержка. В том числе проводилась профилактика тромбоэмболических осложнений фраксипарином 0,3 мл, подкожно, однократно.

Через сутки после начала терапии преднизолоном – субъективно состояние пациента значительно улучшилось. При оценке эффективности проводимой терапии на 3 сутки отмечено снижение частоты стула до 6 раз с кровью, отсутствие лихорадки и субъективное улучшение состояния больного. Уровень альбумина на 3 сутки – 23 г/л, гемоглобина – 97 г/л и С – реактивного белка – 58 мг/л. По клиническим данным и в результате снижения С – реактивного белка констатирован «частичный ответ» на проводимую терапию и лечение продолжено в прежней дозировке.

К 7 суткам состояние пациента ухудшилось, частота стула с кровью сохранилась 5 раз в сутки, общее самочувствие пациента резко ухудшилось. При этом уровень альбумина на фоне непрерывной трансфузии – 21 г/л, гемоглобин – 99 г/л и отмечено нарастание С – реактивного белка до 95 мг/л. Ситуация расценена как «отсутствие ответа» на проводимую терапию.

Стоит особенно отметить, что к тому времени был получен результат ПЦР исследования на цитомегаловирус – обнаружено 9 800 копий в биоптатах. При микробиологическом исследовании кала – превалирование характерной для колита флоры – *Enterococcus* sp. –  $10^8$ , *Escherichia coli* –  $10^8$  и *Lactobacillus* sp. –  $10^7$ .

При мультидисциплинарном консилиуме, принимая во внимание «отсутствие ответа» на проводимую гормональную терапию на 7 сутки, ухудшение состояния больного с риском развития жизнеугрожающих осложнений ЖК, а также невозможность проведения терапии 2-й линии – принято решение о необходимости выполнения срочного оперативного вмешательства в объеме колэктомии.

На 7 сутки пациент оперирован, выполнена лапароскопическая колэктомия, илеостомия по Бруку. Интраоперационно, при ревизии в брюшной полости до 300 мл реактивного выпота, левые отделы ободочной кишки резко отечны, багрового цвета с множественными кровоизлияниями (рисунок 30).



Рисунок 30 – Удаленный препарат – ободочная кишка. Тотальное поражение слизистой оболочки ободочной кишки

Послеоперационный период протекал на фоне пареза желудочно – кишечного тракта в течение 3 дней. Также наблюдалось длительное восстановление уровней альбумина и общего белка до нормальных значений в течение 7 – 10 дней. Ввиду сохранения высоких значений воспалительных маркеров после операции, проводилась антибактериальная терапия меропенемом 1 грамм x 3 раза в день, в течение 7 дней. Наблюдалась поверхностная раневая



инфекция. Далее функция кишечного тракта была восстановлена, показатели достигли референсных значений.

Пациент был выписан из стационара на 23 сутки пребывания. На амбулаторном этапе пациенту рекомендовано повышенное питание, местное лечение per rectum микроклизмами и препаратами 5 – АСК. Спустя 6 месяцев пациенту выполнена реконструктивно – пластическая операция в объеме формирования тонкокишечного J – образного резервуара, далее еще через 3 месяца – внутрибрюшное закрытие илеостомы. На данный момент осложнений со стороны резервуара не выявлено.

Представленный клинический случай демонстрирует всю многогранность лечения язвенного колита. Главным образом, наблюдается частичная эффективность терапии преднизолоном в течение 3 суток, особенно в случаях гормонально – наивных пациентов. Однако, в ходе дальнейшего лечения отмечается «потеря ответа» от гормональной терапии, прогрессивное снижение метаболических показателей, что привело к необходимости выполнения срочной колэктомии.

Важно обратить внимание на то, что исходный уровень альбумина при поступлении составлял 23 г/л и нормализации его уровня не происходило на фоне трансфузии р-ра альбумина, что явно демонстрирует степень воспалительного процесса. Также важным аспектом в представленном случае является и то, что на 3 сутки терапии преднизолоном уровень С – реактивного белка составлял 58 мг/л при высоком значении индекса тяжести ЯК Мейо. Более того, на 7 сутки лечения отмечено сохранение активности ЯК в виде 5 – кратного стула с кровью и повышение уровня С – реактивного белка до 95 г/л, что является неблагоприятной ситуацией, как и было установлено при многофакторном регрессионном анализе.

Еще одной особенностью представленного случая является демонстрация ассоциации заболевания с цитомегаловирусной инфекцией слизистой оболочке ободочной кишки. Такая ассоциация, по данным литературы, нередко обуславливает развитие гормональной резистентности у пациентов с тяжелым ЯК [59, 107]. Важно отметить, что при ассоциации ЯК с ЦМВ – инфекцией

проведение иммуносупрессивной или биологической терапии сопряжено с реактивацией вируса в слизистой оболочке толстой кишки и ухудшению результатов лечения [77]. Выходом из этой ситуации является специфическая терапия противовирусными препаратами, в частности ганцикловиром, эффективность которой достигает 69% среди пациентов с тяжелым ЯК. Однако, длительность лечения ганцикловиром достигает 21 день [1]. Сложность заключается в том, что состояние пациента со сверхтяжелой атакой ЯК прогрессивно ухудшается, метаболические показатели продолжают усугубляться, несмотря на всю медикаментозную поддержку. В этом случае, во избежание фатальных последствий было принято решение о необходимости срочного хирургического лечения.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует важность внедрения в клиническую практику выявленных предикторов колэктомии, на основании которых возможно построение алгоритмов лечения пациентов со сверхтяжелой атакой ЯК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время известно, что в 30% случаев дебюта язвенного колита возникает потенциально жизнеугрожающая тяжелая атака [6, 38]. 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 [30]. С другой стороны, до 40% больных тяжелой атакой ЯК, резистентных к гормональной терапии, подвергаются хирургическому лечению – колэктомии, которая в свою очередь сопряжена с более чем 60% частотой послеоперационных осложнений, связанных, главным образом, с затягиванием гормональной терапии и прогрессированием имеющихся метаболических нарушений [26, 32, 35, 61, 92]. Так, по данным когортного исследования Leeds L. et al. хирургическое лечение пациентов с фульминантным ЯК, сопряжено с высокой частотой послеоперационных осложнений, достигающей 60%. При этом, выполнение раннего хирургического вмешательства (в течение 3 суток от начала гормональной терапии) сопряжено со значительно меньшим риском послеоперационных осложнений (ОР = 0,65; 95% ДИ: 0,44 – 0,97;  $p = 0,03$ ) и летального исхода (ОР = 0,18; 95% ДИ: 0,08 – 0,43;  $p = 0,001$ ) [67].

Таким образом, с момента широкого внедрения гормональной терапии в клиническую практику различные авторы пытаются выделить группу пациентов высокого риска неэффективности медикаментозного лечения, у которых оправданным подходом было бы выполнение колэктомии в более ранние сроки с вероятно лучшими результатами. В объединенных клинических рекомендациях Ассоциаций гастроэнтерологов и колопроктологов России в 2017 году была дополнительно выделена сверхтяжелая атака ЯК. При этом указываются следующие критерии сверхтяжелой атаки: диарея более 15 раз в сутки, лихорадка выше 38°C, нарастающее падение уровня гемоглобина, гипоальбуминемия, электролитные сдвиги и уровень С-реактивного белка кратно выше референсных

значений [16]. Однако, предложенные параметры не в полной мере отражают характерные для сверхтяжелой атаки ЯК особенности.

Предметом многочисленных дискуссий является консервативное лечение сверхтяжелой атаки ЯК. Особого внимания заслуживают своевременная констатация неэффективности медикаментозной терапии, что возможно осуществить только на основании объективных критериев – предикторов, и выбор оптимальных сроков для хирургического лечения. При этом, ведущую роль в принятии решений играет мультидисциплинарная команда, состоящая из гастроэнтеролога, хирурга – колопроктолога и эндоскописта. Задачей консилиума является выбор длительности гормональной терапии, определение возможности для проведения терапии 2 – й линии и своевременное установление показаний для хирургического лечения на основании объективных критериев.

Основная цель терапии как тяжелой, так и сверхтяжелой атак ЯК – это достижение бесстероидной ремиссии [14, 16]. Препаратами лечения первой линии с целью инициации ремиссии являются системные кортикостероиды, в частности преднизолон в дозировке 2 мг/кг в сутки [6, 16, 56, 81].

Важным аспектом гормональной терапии, безусловно, является длительность ее проведения. В последних изданиях зарубежных и отечественных клинических рекомендаций транслируется единое мнение о том, что первоначальная длительность гормональной терапии не должна превышать 3 суток. В указанный срок необходимо оценить эффективность лечения и в случае развивающейся стероидорезистентности в кратчайшие сроки прибегнуть к биологической терапии, что возможно осуществить только при отсутствии риска развития острых кишечных осложнений ЯК [16, 56, 81].

В Российской Федерации для индукции ремиссии у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита, в качестве терапии 2 – й линии рекомендованы инфликсимаб и циклоспорин. Оба препарата весьма эффективны в достижении ремиссии у пациентов с тяжелым рефрактерным ЯК, что подтверждается данными систематического обзора Barberio et al., в котором были обобщены

результаты плацебо – контролируемых исследований препаратов инфликсимаб (OR = 0,4; 95% ДИ: 0,2 – 0,6) и циклоспорин (OR = 0,4; 95% ДИ: 0,2 – 0,8) [22].

В реальной клинической практике РФ, циклоспорин А не используется для индукции ремиссии у пациентов с тяжелой и сверхтяжелой атаками ЯК. Лечение циклоспорином А сопряжено с необходимостью постоянного контроля концентрации препарата в плазме крови, а также отмечается высокая частота нежелательных явлений. Таким образом, комплекс причин обуславливает невозможность проведения терапии циклоспорином.

В свою очередь, ингибитор провоспалительного цитокина фактор некроза опухоли – альфа – инфликсимаб демонстрирует свою эффективность и безопасность у пациентов с рефрактерным тяжелым ЯК по данным рандомизированных исследований [15, 63, 85, 87, 88, 103]. Последние систематические обзоры и мета – анализы в том числе подтверждают эффективность применения инфликсимаба в отношении снижения риска колэктомии. При этом, стоит отметить, что постулируется наличие дополнительных возможностей эскалации дозировки препарата в случае недостаточного ответа на лечение [31, 71]. По данным метаанализа авторов клинических рекомендаций ЕССО, инфликсимаб продемонстрировал высокую эффективность в отношении индукции ремиссии, в сравнении с плацебо (OR = 2,2; 95%ДИ: 1,8 – 2,7) [74]. Несмотря на это, согласно результатам РКИ CONSTRUCT, у отдельной группы пациентов, до 40% случаев рефрактерного ЯК, наблюдается неэффективность терапии ингибитором ФНО $\alpha$  [103].

В представленном диссертационном исследовании, терапия инфликсимабом проводилась лишь в 5 случаях. В связи с этим, в полной мере оценить эффективность инфликсимаба в рамках исследования не представлялось возможным. Однако, даже в условиях ограниченного объема данных, нами было выявлено, что применение инфликсимаба статистически значимо снижало вероятность колэктомии (ОШ = 0,1; 95% ДИ: 0,01 – 0,7). Смещение терапии 2-й линии в сторону тофацитиниба в нашем исследовании связано с полученными

данными о снижении эффективности терапии инфликсимабом в условиях лечения сверхтяжелой атаки ЯК.

По мнению некоторых авторов это связано с глубиной метаболических нарушений, главным образом с гипоальбуминемией. В эксперименте Kevans et al. описана прямая взаимосвязь между низким уровнем альбумина (менее 35 г/л) в сыворотке крови со снижением периода полувыведения и повышением клиренса инфликсимаба. Выяснено, что при гипоальбуминемии (менее 35 г/л) у пациентов с тяжелой атакой ЯК, не ответивших на терапию инфликсимабом, период полувыведения составлял около 5 дней и клиренс препарата превышают нормальные значения (0,5 л/сут), при этом разница по сравнению с группой эффективного лечения была статистически значимой ( $p = 0,005$  и  $p = 0,002$ ) [60].

Противоположным эффектом обладает пероральный антицитокиновый препарат – тофацитиниб. В отличие от инфликсимаба, тофацитиниб не антагонизирует провоспалительным цитокинам в сыворотке крови, а ингибирует их выработку, блокируя рецепторы янус – киназы 1,3 на поверхности T – клеток, тем самым приводит к достижению ремиссии у больных тяжелым ЯК [84]. По данным авторов рекомендаций ЕССО, тофацитиниб имеет максимальное значение эффективности в отношении индукции ремиссии у пациентов с тяжелым ЯК, по сравнению с другими препаратами (ОР = 3,3; 95%ДИ: 1,9 – 5,4) [81].

В проведенном многоцентровом обсервационном исследовании также продемонстрирована высокая эффективность терапии тофацитинибом. Всего из 71 пациента инициировать терапию 2-й линии удалось 17 пациентам, что составило 32%. Терапия тофацитинибом проводилась 12 больным, из которых 1 (2%) пациенту в группе колэктомии, по сравнению с 11 (48%) в группе контроля,  $p = 0,0001$ . При однофакторном анализе выявлено, что применение как инфликсимаба (ОШ = 0,1; 95% ДИ: 0,01 – 0,7), так и тофацитиниба (ОШ = 0,04; 95% ДИ: 0,003 – 0,3) значительно снижают вероятность колэктомии. Показатель ЧБНЛ для тофацитиниба составил 1,6 (95% ДИ: 1 – 2,2). Согласно этому показателю, каждый 2 пациент со сверхтяжелой атакой ЯК, которому удалось

инициировать терапию 2-й линии тофацитинибом, с большой вероятностью достигнет клинической эффективности лечения.

Также интересно, что тофацитиниб может быть использован при неэффективности других биологических препаратов. Это подтверждает систематический обзор Taxonega et al, в включивший 1162 пациентов со стероидорезистентным, тяжелым ЯК с неэффективностью других биологических препаратов. В результате анализа, было продемонстрировано, что при проведении индукционного курса тофацитинибом – 38,3% пациентов достигли клинической ремиссии без нежелательных реакций [96].

Высокая эффективность тофацитиниба у пациентов с резистентным к терапии, в том числе биологической, является многообещающим фактом в лечении пациентов с тяжелым ЯК [49]. С 2023 года препарат внесен в отечественные клинические рекомендации и на данный момент уже может быть использован для индукции ремиссии у пациентов со сверхтяжелой атакой ЯК [16].

Тяжесть клинических проявлений у больных сверхтяжелой атакой ЯК диктует необходимость проведения интенсивной терапии, а в ряде случаев – хирургического лечения, направленного на удаление толстой кишки при неэффективности медикаментозной терапии. По данным литературы, частота колэктомии в общей популяции больных язвенным колитом достигает 10% [109]. В 2023 году опубликован систематический обзор, установивший кумулятивный риск колэктомии по данным обсервационных исследований, опубликованных за последние 40 лет. В результате, риск колэктомии не отличался у пациентов в разные периоды времени указанного промежутка [102]. По данным же большинства исследований у пациентов с тяжелой и сверхтяжелой атакой ЯК, несмотря на все достижения в области биологической терапии, частота хирургического лечения варьирует от 20% до 40% [30, 44, 103]. По результатам анализа национальной хирургической базы США было продемонстрировано, что частота срочных колэктомий по поводу неэффективности медикаментозной терапии сохраняется на прежнем уровне и составляет 42% в 2011 году и 46% в

2018 году у пациентов с тяжелым ЯК ( $p = 0,44$ ). В исследовании отмечено значимое снижение числа колэктомий по экстренным показаниям с 21% в 2006 году до 8% в 2018 году,  $p = 0,0001$  [1].

На сегодняшний день показаниями к экстренному хирургическому лечению являются острые кишечные осложнения ЯК, такие как токсическая дилатация, перфорация ободочной кишки и профузное толстокишечное кровотечение [16]. По данным литературы, такие осложнения развиваются лишь у 10% пациентов, которым проводится терапия тяжелой атаки ЯК [25]. Основная доля хирургических вмешательств выполняется по причине неэффективности консервативной терапии. К неэффективности медикаментозного лечения относят гормональную резистентность и зависимость, а также отсутствие или потерю ответа на биологическую терапию [16].

В роли предикторов неэффективности медикаментозной терапии и необходимости колэктомии могут выступать различные клинические параметры. Еще в прошлом веке широко использовали параметр «частоты стула» в различных индексах. Так, кратность стула более 12 раз на 2-й день терапии кортикостероидами, была ассоциирована с 55% вероятностью колэктомии в ретроспективном исследовании. В тоже время частота дефекаций, превышающая 8 раз на 3-й день лечения кортикостероидами, была ассоциирована с хирургическим лечением уже в 85% случаев [98].

Особое место в развитии принципов прогнозирования исходов тяжелой атаки ЯК занимали разработка и внедрение в практику различных клинических прогностических индексов [5, 20, 31, 32, 39]. Основными компонентами этих индексов являлись такие показатели, как кратность жидкого стула с кровью в сочетании со значениями воспалительных маркеров крови в динамике. Так, например, при сохранении частоты стула с кровью до 8 раз в сутки и уровне С – реактивного белка выше 45 мг/л на 3 сутки лечения преднизолоном, риск колэктомии составлял около 85 % – это так называемый «Оксфордский индекс» [29, 75].



Группа авторов Bernardo et al. в обсервационном исследовании сравнили различные индексы в свете прогнозирования неэффективности терапии кортикостероидами, «терапии спасения» и вероятности колэктомии. В результате исследования было показано, что индекс «Lindgren» обладал лучшей диагностической ценностью в прогнозировании гормональной резистентности (площадь под кривой = 0,86; 95%ДИ: 0,78 – 0,93), а также был независимым предиктором колэктомии (ОШ = 1,8; 95%ДИ: 1,3 – 2,5). Стоит отметить, что другие шкалы в рамках этого исследования демонстрировали прогностическую ценность, несколько уступающую индексу «Lindgren» [27].

Однако, несмотря на изученную диагностическую ценность различных индексов и шкал, при широком использовании антицитокиновых препаратов, применимость данных индексов на сегодняшний день почти полностью утрачена.

В этой связи, особый интерес представляет один из немногих систематических обзоров, обобщивший данные по предикторам колэктомии. В метаанализ Dias et al. было включено 20 обсервационных исследований. В результате было выявлено, что такие факторы, как женский пол (ОШ = 0,8; 95%ДИ: 0,7 – 0,9) и курение (ОШ = 0,5; 95%ДИ: 0,3 – 0,9) значительно снижали вероятность колэктомии у пациентов с тяжелой атакой ЯК. Факторами, повышающими вероятность колэктомии, являлись тотальное поражение толстой кишки (ОШ = 3,7; 95%ДИ: 2,4 – 5,7), а также многократная системная гормональная терапия в анамнезе (ОШ = 2,1; 95%ДИ: 1,1 – 4,2). По мнению авторов, изученные параметры имеют ключевое значение в прогнозировании исходов у больных тяжелым ЯК [43].

Особого внимания заслуживает то, что в последние десятилетия ведется активный поиск универсальных и более чувствительных лабораторных и инструментальных предикторов неэффективности гормональной терапии у пациентов с тяжелым ЯК. Главным образом, к таким предикторам относится эндоскопическая картина состояния слизистой оболочки толстой кишки и различные лабораторные маркеры, прямо или опосредованно демонстрирующие тяжесть воспалительных изменений в динамике.

К лабораторным маркерам, позволяющим прогнозировать неэффективность медикаментозной терапии, относят уровень альбумина, С – реактивного белка и гемоглобина. Указанные маркеры также представляют практический интерес, в связи с широкой доступностью описанных лабораторных параметров [82, 101].

Однако, стоит заметить, что представленные в литературе работы по данной тематике сильно разнятся по своему дизайну и, как правило, имеют недостаточный объем данных, а также крайне разнородны. В связи с этим, нами был проведен систематический обзор и мета – анализа наиболее встречающихся и универсальных предикторов неэффективности терапии кортикостероидами у пациентов с тяжелой атакой язвенного колита.

В систематический обзор было включено 18 исследований, оценивающих результаты проводимой гормональной терапии у пациентов с тяжелой атакой ЯК. В результате метаанализа данных было выявлено, что факт тотального поражения слизистой оболочки толстой кишки (ОШ – 1,5; 95%ДИ: 1,1 – 2;  $p = 0,006$ ) обуславливал высокую вероятность неэффективности гормональной терапии. Также с повышенной вероятностью неблагоприятного исхода были ассоциированы такие лабораторные показатели, как уровень альбумина (разница средних = 4,3; – 5,5 – 3,2;  $p = 0,00001$ ) и уровень С – реактивного белка (разница средних = 24,8; 18,2 – 31,4;  $p = 0,00001$ ) на 3 сутки проводимой гормональной терапии при низком значении гетерогенности данных ( $I^2 = 0\%$ ). Отдельного внимания заслуживает эндоскопическая картина, как предиктор неэффективности гормональной терапии. Установлено, что эндоскопическая картина по шкале UCEIS  $\geq 7$  баллов с высокой вероятностью ассоциирована с гормональной резистентностью (ОШ = 4,5; 95% ДИ: 3,2 – 6,5;  $p = 0,00001$ ).

Однако, в ходе проведения данного систематического обзора выявлена выраженная разнородность данных в исследованиях, включенных в мета – анализ, что ведет к высокому риску систематической ошибки в результатах. Также актуальным остается вопрос поиска критериев сверхтяжелой атаки ЯК и

применимость выявленных предикторов для прогнозирования колэктомии у данной группы пациентов.

В связи с этим, было запланировано и проведено настоящее диссертационное исследование, направленное на поиск критериев сверхтяжелой атаки язвенного колита, предикторов неэффективности медикаментозной терапии и необходимости хирургического лечения в ранние сроки с лучшими результатами представлялось актуальным.

В 2017 году в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» проведен ретроспективный анализ лечения 74 пациентов с тяжелой атакой ЯК [2]. В результате лечения 20 (27%) пациентов клинически ответили на проводимую гормональную терапию, 54 (73%) пациента в связи с неэффективностью консервативной терапии были подвергнуты срочному хирургическому вмешательству. 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.

Стоит заметить, что под обширными язвенными дефектами понималась эндоскопическая картина, при которой определялись 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, соответствующие шкале UCEIS = 8 баллов.

В результате факторного анализа данных по типу «случай-контроль» были получены предикторы колэктомии, являющиеся критериями сверхтяжелой атаки язвенного колита. Было установлено, что уровни альбумина и гемоглобина выше установленных критически значений снижали вероятность выполнения хирургического лечения (ОШ = 0,67; 95% ДИ: 0,48 – 0,9) и (ОШ = 0,88; 95% ДИ: 0,79 – 0,99). Наличие обширных язвенных дефектов с участием остальных факторов повышало вероятность колэктомии (ОШ = 292,6; 95% ДИ: 17,1 – 499,5),

$p = 0,0023$ . Полученные результаты использованы для построения валидационной прогностической модели – номограммы, предсказывающей неблагоприятный исход – хирургическое лечение. 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 статистически значимо возрастал до 100%. Разработанная прогностическая модель сверхтяжелой атаки ЯК обладала высокой предсказательной ценностью (AUC = 0,93,  $p=0,006$ ). Полученные результаты ретроспективного исследования на сегодняшний день нашли отражение в тезисах обновленных клинических рекомендаций по лечению язвенного колита в 2023 году [16].

В свете полученных результатов, особый интерес представляет интерпретация эндоскопической картины. Наиболее тяжелая характеристика эндоскопических изменений «обширные, сливающиеся между собой язвенные дефекты с образованием островков слизистой оболочки» довольно условна и может быть интерпретирована по – разному в зависимости от опыта врача – эндоскописта. В литературе на сегодняшний день описаны 2 основные эндоскопические шкалы для оценки тяжести поражения ЯК при колоноскопии: UCEIS (8 баллов) и MES (3 балла) [42, 74]. В соответствии с данными исследований, указанные шкалы с высокой диагностической ценностью отражают степень выраженности воспалительных изменений и глубиной метаболических нарушений а также, соответственно, ассоциированы с высокой вероятностью неэффективности медикаментозной терапии [46, 80, 108].

В отечественных клинических рекомендациях для эндоскопической диагностики представлена шкала Schroeder, на основании которой тяжесть изменений расценивается как легкая, умеренная и выраженная [16]. Однако, разделение пациентов в зависимости от выраженности изменений согласно данной классификации, не позволяет детально стратифицировать пациентов по риску хирургического вмешательства. С этой целью, наиболее точной и

детальной является шкала UCEIS, максимальное значение которой (8 баллов) соответствует изменениям при «сверхтяжелой» атаке ЯК. Об этом свидетельствуют и представленные результаты проведенного нами мета – анализа, где было установлено, что эндоскопическая картина по шкале UCEIS  $\geq 7$  баллов с высокой вероятностью ассоциирована с неблагоприятным исходом лечения (ОШ = 4,5; 95%ДИ: 3,2 – 6,5;  $p = 0,00001$ ). Поэтому при дальнейшем исследовании нами была использована данная шкала.

После выделения группы пациентов высокого риска «сверхтяжелой» атаки ЯК в клинических рекомендациях, в литературе не представлены объективные непосредственные результаты лечения данной группы пациентов. В том числе отсутствовали данные, демонстрирующие «сверхтяжелое» течение заболевания описанной группы больных.

На основании полученной модели сверхтяжелой атаки ЯК, в 2020 году в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» было инициировано многоцентровое обсервационное исследование [11]. В исследование был включен 71 пациент со сверхтяжелой атакой ЯК, которым проводилась стандартная терапия преднизолоном в дозировке 2 мг/кг согласно действующим клиническим рекомендациям. Целью обсервационного исследования стала оценка непосредственных результатов лечения и поиск предикторов колэктомии в изолированной группе пациентов со «сверхтяжелой» атакой ЯК.

В соответствии с результатами лечения пациентов в рамках исследования, гормональная резистентность констатирована у 39 (55%) больных. Полученные результаты коррелируют с мировыми данными по лечению острого тяжелого ЯК (ASUC). В частности, по результатам мета – анализа, проведенного авторами клинических рекомендаций ЕССО, получены убедительные данные об эффективности кортикостероидов при лечении тяжелой атаки ЯК (ОР = 2,8; 95%ДИ: 1,8 – 4,5) [81].

При этом терапия 2-й линии была начата лишь у 17 пациентов (24%).

Неэффективность индукционного курса терапии 2-й линии зафиксирована у 2 (3%) пациентов. В общей сложности хирургическое лечение было проведено 48 (68%) больным.

Отдельного внимания заслуживает то, что острые кишечные осложнения развились в 7 (10%) случаях на фоне проводимой медикаментозной терапии и общая летальность составила 3% (2 случая).

В рамках исследования также выполнен многоступенчатый анализ, направленный на поиск предикторов колэктомии у пациентов со сверхтяжелой атакой язвенного колита. При этом, анализ производился на разных этапах лечения. Было установлено, что единственным статистически значимым независимым предиктором колэктомии перед началом терапии преднизолоном являлся уровень альбумина менее 29 г/л (ОШ = 8,6; 95%ДИ: 2,5 – 39,9;  $p = 0,002$ ). По истечении 3 суток лечения кортикостероидами предикторами колэктомии стали: уровень С – реактивного белка более 40 мг/л (ОШ = 9 95% ДИ: 2,4 – 46,1,  $p = 0,003$ ) и значение индекса тяжести ЯК Мейо выше 7 баллов (ОШ = 13,3 95% ДИ: 3,3 – 75,7,  $p = 0,0009$ ). В случаях достижения пациентами 7 суток лечения преднизолоном независимым предиктором колэктомии оставался уровень С – реактивного белка более 30 мг/л (ОШ – 8,3, 95% ДИ: 1,5 – 68,5,  $p = 0,02$ ). Представленные логистические модели признаны устойчивыми с высокими значениями диагностической ценности.

На основании результатов, полученных при логистической регрессии, дополнительно проведен факторный анализ с учетом времени возникновения исхода – колэктомии. Так, при наличии уровня альбумина менее 29 г/л на момент поступления в клинику (Отношение рисков = 3,2; 95%ДИ: 1,6 – 6,5), кумулятивный риск колэктомии в течение госпитализации составил 87%. При оценке эффективности гормональной терапии на 3 сутки – сохранение активности ЯК в виде значения индекса тяжести Мейо более 7 баллов, в сочетании с уровнем С – реактивного белка выше 45 мг/л ( $p = 0,03$ , отношение рисков = 2,4; 95%ДИ: 1,1 – 5,1), кумулятивный риск необходимости хирургического лечения составил 96%. Аналогичная тенденция отмечена и при оценке эффективности терапии на 7

сутки. Так, сохранение уровня С – реактивного белка более 30 мг/л ( $p = 0,001$ , отношение рисков = 4,6; 95%ДИ: 1,8 – 11,6) также сопровождалось статистически значимым повышением риска колэктомии, что составило 87%.

Таким образом, проведенное диссертационное исследование позволило сформулировать критерии сверхтяжелой атаки язвенного колита, что позволит стратифицировать пациентов высокого риска неблагоприятных исходов в реальной клинической практике. Установлено, что группа пациентов со сверхтяжелой атакой ЯК характеризуется высокой частотой развития острых кишечных осложнений и срочных колэктомий при проведении системной терапии кортикостероидами. При этом, выявлены предикторы колэктомии у пациентов со сверхтяжелой атакой язвенного колита, позволяющие прогнозировать течение заболевания в ходе гормональной терапии с высокой диагностической ценностью. Такими предикторами колэктомии стали уровень альбумина перед началом гормональной терапии менее 29 г/л. На 3 сутки проводимой терапии достоверными предикторами колэктомии является сохранение активности ЯК по индексу Мейо более или равно 7 баллов, а также уровень С – реактивного белка более 40 мг/л. При достижении 7 суток гормональной терапии, единственным достоверным предиктором колэктомии является также уровень С – реактивного белка при значении более 30 мг/л.

Таким образом, результаты проведенного диссертационного исследования позволят внедрить в клиническую практику объективные критерии сверхтяжелой атаки язвенного колита, а также создать алгоритмы прогнозирования неблагоприятных исходов во время проведения гормональной терапии. Так, построенные модели прогнозирования необходимости хирургического лечения перед началом и в ходе гормональной терапии, вероятно позволят снизить частоту развития острых кишечных осложнений ЯК, и тем самым добиться лучших результатов лечения пациентов, а также косвенно снизить экономические затраты.

В завершении хотелось бы выразить искреннюю благодарность директору ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России и

научному руководителю, доктору медицинских наук, профессору, члену-корреспонденту РАН Ачкасову Сергею Ивановичу, а также заведующему кафедрой колопроктологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН Юрию Анатольевичу Шельгину за предоставленную возможность выполнения данной диссертационной работы. Считаю своим долгом выразить благодарность руководителю отдела онкологии и хирургии ободочной кишки, доктору медицинских наук Олегу Ивановичу Сушкову за неоценимую помощь в написании данной работы. Выражаю огромную признательность всему коллективу ФГБУ "НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих" Минздрава России и, отдельно, коллективу отдела онкологии и хирургии ободочной кишки и отделения гастроэнтерологии за поддержку и помощь на всех этапах проведения диссертационного исследования.



## 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 наблюдательного 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ДИ – Доверительный интервал

ОР – Относительный риск

ОШ – Отношение шансов

ПЦР – Полимеразная цепная реакция

СА – Сверхтяжелая атака

ЦМВ – Цитомегаловирусная инфекция

ЧБНЛ – Статистический показатель Число больных, необходимых лечить для достижения эффективности у 1 пациента

ЯК – Язвенный колит

ASCRS (American Society of Colon and Rectal Surgeons) – Американское общество колоректальных хирургов

ASUC (Acute severe ulcerative colitis) – Острый тяжелый ЯК

AUC (Area under curve) – Площадь под кривой

CAR (C – reactive protein/Albumin ratio) – Отношение C – реактивный белок/Альбумин

ECCO (European Crohn's and Colitis organization) – Европейской общество по изучению болезни Крона и язвенного колита

LR (Likelihood ratio) – Отношение правдоподобия

MES (Mayo Endoscopic score) – Шкала эндоскопической оценки Мейо

NNT (Number of patients needed to treat) – ЧБНЛ (Число больных, необходимых лечить)

PRISMA (Preferred reporting items for systematic reviews and meta – analyses) – Чек-лист качества систематических обзоров и мета – анализов

PUCAI (Pediatric ulcerative colitis activity index) – Шкала оценки активности ЯК у детей

Q1 – Q3 – Межквартильный размах

ROBINS – E (The risk of bias in non – randomized studies – Exposures) – Шкала оценки риска систематической ошибки в нерандомизированных исследованиях

ROC (Receiver operating characteristics) – Кривая рабочей характеристики приемника

STROBE (Strengthening the reporting of observational studies in Epidemiology) – Чек – лист качества публикации обсервационного исследования в области эпидемиологии

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

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Александров, Т.Л. Цитомегаловирусная инфекция у пациентов со среднетяжелой и тяжелой атаками язвенного колита / Т.Л. Александров, М.В. Шапина, Л.Б. Кистенева [и др.] // Колопроктология. – 2020. – № 3 (19). – С. 26–36.
2. Ачкасов, С.И. Предикторы колэктомии у пациентов со сверхтяжелым язвенным колитом / С.И. Ачкасов, М.В. Шапина, В.В. Веселов [и др.] // Колопроктология. – 2020. – № 3 (19). – С. 37–48.
3. Белоусова, Е.А. Опыт применения тофацитиниба в терапии язвенного колита в условиях реальной клинической практики / Е.А. Белоусова, Д.И. Абдулганиева, О.П. Алексеева [и др.] // Колопроктология. – 2019. – № 4 (18). – С. 86–90.
4. Головенко, А.О. Предикторы эффективности глюкокортикостероидов и инфликсимаба при тяжелой атаке язвенного колита : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.04 / Головенко Алексей Олегович; [Место защиты: Рос. мед. акад. последиплом. образования МЗ РФ]. – Москва, 2016. – 22 с.
5. Головенко, А.О. Предикторы эффективности инфликсимаба у больных с тяжелой атакой язвенного колита / А.О. Головенко, И.Л. Халиф, О.В. Головенко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – № 5 (23). – С. 65–73.
6. Головенко, О.В. Эффективность преднизолона у больных тяжелой атакой язвенного колита / О.В. Головенко, И.Л. Халиф, Т.Л. Михайлова [и др.] // Колопроктология. – 2011. – № S3 (37). – С. 126–128.
7. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шелыгин, Д.И. Абдулганиева [и др.] // Колопроктология. – 2017. – № 1. – С. 6–30.
8. Князев, О.В. Частота и причины пролонгирования индукционного курса тофацитинибом у больных язвенным колитом в условиях реальной

клинической практики / О.В. Князев, А.В. Каграманова, И.А. Ли [и др.] // Колопроктология. – 2020. – № S1 (19). – С. 35–36.

9. Коренская, Е.Г. Современная стратегия лечения язвенного колита / Е.Г. Коренская, О.В. Парамонова, А.С. Трофименко [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – № 1 (22). – С. 29–33.

10. Костенко, Н.В. Хирургическое лечение резистентных и осложненных форм язвенного колита : автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.00.27 / Костенко Николай Владимирович; [Место защиты: Астрахан. гос. мед. акад.]. – Астрахань, 2009. – 43 с.

11. 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. – № 1 (22). – С. 45–53.

12. Подольская, Д.В. Эффективность тофацитиниба в качестве «терапии спасения» у пациентов с язвенным колитом тяжелой степени / Д.В. Подольская, М.В. Шапина, Т.А. Баранова [и др.] // Колопроктология. – 2021. – № 3 (20). – С. 43–50.

13. Халиф, И.Л. Консервативное лечение воспалительных заболеваний кишечника / И.Л. / Халиф / Conmed. – 2009. – № 8 (11). – С. 43–47.

14. Халиф, И.Л. Лечебная тактика при язвенном колите / И.Л. Халиф // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 3 (16). – С. 58–62.

15. Шапина, М.В. Особенности Течения язвенного колита на фоне терапии инфликсимабом / М.В. Шапина, И.Л. Халиф, А.О. Головенко [и др.] // Фарматека. – 2015. – № 15. – С. 40.

16. Шельгин, Ю.А. Язвенный колит (K51), взрослые / Ю.А. Шельгин, В.Т. Ивашкин, Е.А. Белоусова [и др.] // Колопроктология. – 2023. – № 1 (22). – С. 10–44.

17. Abd El Aziz, M.A. Emergent and Urgent Surgery for Ulcerative Colitis in the United States in the Minimally Invasive and Biologic Era / M.A. Abd El Aziz, D.W.

Larson, F. Grass [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2022. – Vol. 8 (65). – P. 1025.

18. Adams, A. Early management of acute severe UC in the biologics era: development and international validation of a prognostic clinical index to predict steroid response / A. Adams, V. Gupta, W. Mohsen [et al.] // *Gut*. – 2023. – Vol. 72 (3). – P. 433-442.

19. Arias, M.T. A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis / M.T. Arias, N.V. Castele, S. Vermeire [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. – 2015. – Vol. 3 (13). – P. 531–538.

20. Assche, G.V. Management of acute severe ulcerative colitis / G.V. Assche, S. Vermeire, P. Rutgeerts // *Gut*. – 2011. – Vol. 1 (60). – P. 130–133.

21. Atia, O. The pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI) predicts steroid-failure in adults with acute severe colitis / O. Atia, A. Gupta, S. Travis [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 9 (56). – P. 1049–1055.

22. Barberio, B. Ciclosporin or Infliximab as Rescue Therapy in Acute Glucocorticosteroid-Refractory Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-Analysis / B. Barberio, C.J. Black, E.V. Savarino [et al.] // *Journal of Crohn's & Colitis*. – 2021. – Vol. 5 (15). – P. 733–741.

23. Barberio, B. Real-Life Comparison of Different Anti-TNF Biologic Therapies for Ulcerative Colitis Treatment: A Retrospective Cohort Study / B. Barberio, F. Zingone, L. Frazzoni [et al.] // *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*. – 2021. – Vol. 1 (39). – P. 16–24.

24. Baumgart, D.C. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis / D.C. Baumgart // *Deutsches Arzteblatt International*. – 2009. – Vol. 8 (106). – P. 123–133.

25. Berg, D.F. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease / D.F. Berg, A.M. Bahadursingh, D.L. Kaminski [et al.] // *American Journal of Surgery*. – 2002. – Vol. 1 (184). – P. 45–51.



26. Berinstein, J.A. Predictors of 90-Day Colectomy in Hospitalized Patients Receiving Infliximab for Acute Severe Ulcerative Colitis at a Tertiary Care Center / J.A. Berinstein, N.A. Atkuri, E.M. Berinstein [et al.] // Medrxiv. – 2022. – doi: 2022.05.16.22275155.
27. Bernardo, S. Predicting the Course of Disease in Hospitalized Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis / S. Bernardo, S.R. Fernandes, A.R. Gonçalves [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2019. – Vol. 3 (25). – P. 541–546.
28. Bitton, A. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements / A. Bitton, D. Buie, R. Enns [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 2 (107). – P. 179–194.
29. Bojic, D. Long-term outcome after admission for acute severe ulcerative colitis in Oxford: the 1992-1993 cohort / D. Bojic, Z. Radojicic, M. Nedeljkovic-Protic [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2009. – Vol. 6 (15). – P. 823–828.
30. Burisch, J. Health-care costs of inflammatory bowel disease in a pan-European, community-based, inception cohort during 5 years of follow-up: a population-based study / J. Burisch, H. Vardi, D. Schwartz [et al.] // *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – Vol. 5 (5). – P. 454–464.
31. Caprilli, R. Current management of severe ulcerative colitis / R. Caprilli, A. Viscido, G. – // *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology*. 2007. – Vol. 2 (4). – P. 92–101.
32. Chen, J.-H. Review article: acute severe ulcerative colitis – evidence-based consensus statements / J.H. Chen, J.M. Andrews, V. Kariyawasam [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2016. – Vol. 2 (44). – P. 127–144.
33. Choy, M.C. Predicting response after infliximab salvage in acute severe ulcerative colitis / M.C. Choy, D. Seah, A. Gorelik [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 7 (33). – P. 1347–1352.
34. Choy, M.C. Systematic Review and Meta-analysis: Optimal Salvage Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis / M.C. Choy, D. Seah, D.M. Faleck [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2019. – Vol. 7 (25). – P. 1169–1186.

35. Clemente, V. Short term colectomy rate and mortality for severe ulcerative colitis in the last 40 years. Has something changed? / V. Clemente, A. Aratari, C. Papi [et al.] // *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver.* – 2016. – Vol. 4 (48). – P. 371–375.
36. Con, D. Biomarker dynamics during infliximab salvage for acute severe ulcerative colitis: C-reactive protein (CRP)-lymphocyte ratio and CRP-albumin ratio are useful in predicting colectomy / D. Con, B. Andrew, S. Nicolaides [et al.] // *Intestinal Research.* – 2022. – Vol. 1 (20). – P. 101–113.
37. Corte, C. Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis / C. Corte, N. Fernandopulle, A.M. Catuneanu [et al.] // *Journal of Crohn's & Colitis.* – 2015. – Vol. 5 (9). – P. 376–381.
38. Cuschieri, S. The STROBE guidelines / S. Cuschieri // *Saudi Journal of Anaesthesia.* – 2019. – Vol. 5 (13). – P. 31.
39. 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. – Vol. 2 (132). – P. 763–786.
40. Dai, N. Colectomy rates in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis / N. Dai, O. Haidar, A. Askar [et al.] // *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver.* – 2023. – Vol. 1 (55). – P. 13–20.
41. Dalal, R.S. A User-Friendly Prediction Tool to Identify Colectomy Risk in Patients With Ulcerative Colitis / R.S. Dalal, M.T. Osterman, A.M. Buchner [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases.* – 2019. – Vol. 9 (25). – P. 1550–1558.
42. Di Ruscio, M. Role of Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) versus Mayo Endoscopic Subscore (MES) in Predicting Patients' Response to Biological Therapy and the Need for Colectomy / M. Di Ruscio, A. Variola, F. Vernia [et al.] // *Digestion.* – 2021. – Vol. 4 (102). – P. 534–545.

43. Dias, C.C. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies / C.C. Dias, P.P. Rodrigues, A. Costa-Pereira [et al.] // *Journal of Crohn's & Colitis*. – 2015. – Vol. 2 (9). – P. 156–163.

44. Eronen, H. Long-term outcome of patients with acute ulcerative colitis after first course of intravenous corticosteroids / H. Eronen, T. Ilus, A. Jussila [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 3 (56). – P. 234–238.

45. Evirgen, S. Cyclosporine Therapy as a Rescue Treatment in Steroid Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Real Life Data From a Tertiary Center / S. Evirgen, R. İliaz, F. Akyüz [et al.] // *The Turkish Journal of Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 6 (33). – P. 463–469.

46. Fernandes, S.R. The Use of a Segmental Endoscopic Score May Improve the Prediction of Clinical Outcomes in Acute Severe Ulcerative Colitis / S. Raimundo Fernandes, .PM. Santos, C.M. Moura [et al.] // *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas: Organo Oficial De La Sociedad Espanola De Patologia Digestiva*. – 2016. – Vol. 11 (108). – P. 697–702.

47. Ghoshal, U.C. Prediction of outcome of treatment of acute severe ulcerative colitis using principal component analysis and artificial intelligence / U.C. Ghoshal, S. Rai, A. Kulkarn [et al.] // *JGH open: an open access journal of gastroenterology and hepatology*. – 2020. – Vol. 5 (4). – P. 889–897.

48. Gibson, D.J. CRP/Albumin Ratio: An Early Predictor of Steroid Responsiveness in Acute Severe Ulcerative Colitis / D.J. Gibson, K. Hartery, J. Doherty [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 6 (52). – P. E48–e52.

49. Gisbert, J.P. Rescue Therapies for Steroid-refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Review / J.P. Gisbert, M.J. García, M. Chaparro // *Journal of Crohn's & Colitis*. – 2023. – Vol. 6 (17). – P. 972–994.

50. Grant, R.K. The ACE (Albumin, CRP and Endoscopy) Index in Acute Colitis: A Simple Clinical Index on Admission that Predicts Outcome in Patients With Acute Ulcerative Colitis / R.K. Grant, G.R. Jones, N. Plevris [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2021. – Vol. 4 (27). – P. 451–457.

51. Gu, J. Factors associated with postoperative morbidity, reoperation and readmission rates after laparoscopic total abdominal colectomy for ulcerative colitis / J. Gu, L. Stocchi, F. Remzi [et al.] // *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. – 2013. – Vol. 9 (15). – P. 1123–1129.

52. 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.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 4 (49). – P. 424–433.

53. Hanauer, S. Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis / S. Hanauer, R. Panaccione, S. Danese [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. – 2019. – Vol. 1 (17). – P. 139–147.

54. Header, D.A. C-reactive protein/albumin ratio (CAR) as a marker for detecting acute severe ulcerative colitis in Egyptian patients / D.A. Header, R.A. Aboelwafa, M.R. Elkeleny [et al.] // *Revista De Gastroenterologia De Mexico (English)*. – 2022. – Vol. 4 (87). – P. 447–454.

55. 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.R. Goddard [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2004. – Vol. 10 (19). – P. 1079–1087.

56. Holubar, S.D. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Surgical Management of Ulcerative Colitis / S.D. Holubar, A.L. Lightner, V. Poylin [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2021. – Vol. 7 (64). – P. 783–804.

57. Ishida, N. Early serum albumin changes in patients with ulcerative colitis treated with tacrolimus will predict clinical outcome / N. Ishida, T. Miyazu, S. Tamura [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 22 (27). – P. 3109–3120.

58. Jain, S. Faecal Calprotectin and UCEIS Predict Short-term Outcomes in Acute Severe Colitis: Prospective Cohort Study / S. Jain, S. Kedia, S. Bopanna [et al.] // *Journal of Crohn's & Colitis*. – 2017. – Vol. 11 (11). – P. 1309–1316.

59. Jain, S. High mucosal cytomegalovirus DNA helps predict adverse short-term outcome in acute severe ulcerative colitis / S. Jain, D. Namdeo, P. Sahu [et al.] // *Intestinal Research*. – 2021. – Vol. 4 (19). – P. 438–447.
60. Kevans, D. Accelerated Clearance of Infliximab is Associated With Treatment Failure in Patients With Corticosteroid-Refractory Acute Ulcerative Colitis / D. Kevans, S. Murthy, D.R. Mould [et al.] // *Journal of Crohn's & Colitis*. – 2018. – Vol. 6 (12). – P. 662–669.
61. Khan, N. Albumin as a prognostic marker for ulcerative colitis / N. Khan, D. Patel, Y. Shah [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 45 (23). – P. 8008–8016.
62. Khan, N.H. Early corticosteroids requirement after the diagnosis of ulcerative colitis diagnosis can predict a more severe long-term course of the disease – a nationwide study of 1035 patients / N.H. Khan, R.M. Almkhatar, E.B. Cole [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2014. – Vol. 4 (40). – P. 374–381.
63. Kolehmainen, S. Impact of anti-TNF-alpha therapy on colectomy rate and indications for colectomy in ulcerative colitis: comparison of two patient cohorts from 2005 to 2007 and from 2014 to 2016 / S. Kolehmainen, A. Lepistö, M. Färkkilä // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 6 (54). – P. 707–711.
64. Kotwani, P. Tofacitinib for Rescue Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis: A Real-world Experience / P. Kotwani, J. Terdiman, S. Lewin // *Journal of Crohn's & Colitis*. – 2020. – Vol. 7 (14). – P. 1026–1028.
65. Le Baut, G. A Scoring System to Determine Patients' Risk of Colectomy Within 1 Year After Hospital Admission for Acute Severe Ulcerative Colitis / [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. – 2021. – Vol. 8 (19). – P. 1602-1610.e1.
66. Lee, S.-H. Early Changes in Serum Albumin Predict Clinical and Endoscopic Outcomes in Patients With Ulcerative Colitis Starting Anti-TNF Treatment / S.H. Lee, M. Walshe, E.H. Oh [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2021. – Vol. 9 (27). – P. 1452–1461.

67. Leeds, I.L. Outcomes for Ulcerative Colitis With Delayed Emergency Colectomy Are Worse When Controlling for Preoperative Risk Factors / I.L. Leeds, M.H. Sundel, A. Gabre-Kidan [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2019. – Vol. 5 (62). – P. 600–607.

68. Li, J. Preoperative Corticosteroid Usage and Hypoalbuminemia Increase Occurrence of Short-term Postoperative Complications in Chinese Patients with Ulcerative Colitis / J. Li, H. Lyu, H. Yang [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2016. – Vol. 4 (129). – P. 435–441.

69. Li, J. Systematic Review with Meta-Analysis: Fecal Calprotectin as a Surrogate Marker for Predicting Relapse in Adults with Ulcerative Colitis / J. Li, X. Zhao, X. Li [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 2136501.

70. Liberati, A. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration / A. Liberati, D.G. Altman, J. Tetzlaff [et al.] // *Plos Medicine*. – 2009. – Vol. 7 (6). – P. E1000100.

71. 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.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 1998. – Vol. 10 (10). – P. 831–835.

72. Lynch, R.W. Predicting outcome in acute severe ulcerative colitis: comparison of the Travis and Ho scores using UK IBD audit data / R.W. Lynch, A.M.D. Churchhouse, A. Protheroe [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2016. – Vol. 11 (43). – P. 1132–1141.

73. Mcguinness, L.A. Risk-of-bias visualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments / L.A. Mcguinness, J.P.T. Higgins // *Research Synthesis Methods*. – 2021. – Vol. 1 (12). – P. 55–61.

74. Mohammed Vashist, N. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis / N.M. Vashist, M. Samaan, M.H. Mosli [et al.] // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – Vol. 1 (1). – P. CD011450.

75. Moore, A.C. Acute Severe Ulcerative Colitis: The Oxford Criteria No Longer Predict In-Hospital Colectomy Rates / A.C. Moore, B. Bressler // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2020. – Vol. 2 (65). – P. 576–580.

76. Moosvi, Z. Systematic review and meta-analysis: risks of postoperative complications with preoperative use of anti-tumor necrosis factor-alpha biologics in inflammatory bowel disease patients / Z. Moosvi, J. Duong, M.L. Bechtold [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2021. – Vol. 6 (33). – P. 799–816.

77. Mourad, F.H. Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z / F.H. Mourad, J.G. Hashash, V.C. Kariyawasam [et al.] // *Journal of Crohn's & Colitis*. – 2020. – Vol. 8 (14). – P. 1162–1171.

78. Narula, N. Systematic Review and Meta-Analysis: Infliximab or Cyclosporine as Rescue Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroids / N. Narula, J.K. Marshall, J.F. Colombel [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 4 (111). – P. 477–491.

79. Nguyen, G.C. Hypoalbuminaemia and Postoperative Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: the NSQIP Surgical Cohort / G.C. Nguyen, L. Du, R.Y. Chong [et al.] // *Journal of Crohn's & Colitis*. – 2019. – Vol. 11 (13). – P. 1433–1438.

80. Pabla, B.S. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis / B.S. Pabla, D.A. Schwartz // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 2020. – Vol. 4 (49). – P. 671–688.

81. Raine, T. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment / T. Raine, S. Bonovas, J. Burisch [et al.] // *Journal of Crohn's & Colitis*. – 2022. – Vol. 1 (16). – P. 2–17.

82. Ribaldone, D.G. Severe ulcerative colitis: predictors of response and algorithm proposal for rescue therapy / D.G. Ribaldone, I. Dileo, R. Pellicano [et al.] // *Irish Journal of Medical Science*. – 2018. – Vol. 2 (187). – P. 385–392.

83. Sahu, P. Prospective validation of AIIMS index as a predictor of steroid failure in patients with acute severe ulcerative colitis / P. Sahu, S. Jain, S. Kedia [et al.]

// Indian Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Indian Society of Gastroenterology. – 2022. – Vol. 3 (41). – P. 273–283.

84. Sandborn, W.J. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis / W.J. Sandborn, C. Su, B.E. Sands [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 18 (376). – P. 1723–1736.

85. Seagrove, A.C. Randomised controlled trial. Comparison Of infliximab and ciclosporin in steroid Resistant Ulcerative Colitis: Trial design and protocol (CONSTRUCT) / A.C. Seagrove, M.F. Alam, L. Alrubaiy [et al.] // BMJ Open. – 2014. – Vol. 4 (4). – P. E005091.

86. Seah, D. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis / D. Seah, P. De Cruz // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2016. – Vol. 4 (43). – P. 482–513.

87. Sebastian, S. Infliximab induction regimens in steroid-refractory acute severe colitis: a multicentre retrospective cohort study with propensity score analysis / S. Sebastian, S. Myers, K. Argyrio [et al.] // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2019. – Vol. 6 (50). – P. 675–683.

88. Sjöberg, D. Incidence and natural history of ulcerative colitis in the Uppsala Region of Sweden 2005-2009 – results from the IBD cohort of the Uppsala Region (ICURE) / D. Sjöberg, T. Holmström, M. Larsson [et al.] // Journal of Crohn's & Colitis. – 2013. – Vol. 9 (7). – P. E351-357.

89. Sofo, L. New perspectives in the prediction of postoperative complications for high-risk ulcerative colitis patients: machine learning preliminary approach / L. Sofo, P. Caprino, C.A. Schena [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2020. – Vol. 24 (24). – P. 12781–12787.

90. Solberg, I.C. Risk matrix model for prediction of colectomy in a population-based study of ulcerative colitis patients (the IBSEN study) / I.C. Solberg, M.L. Høivik, M. Cvancarova [et al.] // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2015. – Vol. 12 (50). – P. 1456–1462.



91. Spinelli, A. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment / T. Raine, S. Bonovas, J. Burisch [et al.] // *Journal of Crohn's & Colitis*. – 2022. – Vol. 2 (16). – P. 179–189.
92. Stange, E.F. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis / E.F. Stange, S.P.L. Travis, S. Vermeire [et al.] // *Journal of Crohn's & Colitis*. – 2008. – Vol. 1 (2). – P. 1–23.
93. Stewart, D. Subtotal colectomy for toxic and fulminant colitis in the era of immunosuppressive therapy / D. Stewart, A. Chao, I. Kodner [et al.] // *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. – 2009. – Vol. 2 (11). – P. 184–190.
94. Syal, G. Hypoalbuminemia and Bandemia Predict Failure of Infliximab Rescue Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis / [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2021. – Vol. 1 (66). – P. 199–205.
95. Tanaka, M. Low serum albumin at admission is a predictor of early colectomy in patients with moderate to severe ulcerative colitis / M. Tanaka, T. Takagi, Y. Naito [et al.] // *JGH open: an open access journal of gastroenterology and hepatology*. – 2021. – Vol. 3 (5). – P. 377–381.
96. Taxonera, C. Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review With Meta-Analysis / C. Taxonera, D. Olivares, C. Alba // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2022. – Vol. 1 (28). – P. 32–40.
97. Travis, S. Predicting the need for colectomy in severe ulcerative colitis: a critical appraisal of clinical parameters and currently available biomarkers / S. Travis, J. Satsangi, M. Lemann // *Gut*. – 2011. – Vol. 60 (1). – P. 3-9.
98. Travis, S.P. Predicting outcome in severe ulcerative colitis / S.P. Travis // *Gut*. – 1996. – Vol. 6 (38). – P. 905–910.
99. Truelove, S.C. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial / S.C. Truelove, L.J. Witts // *British Medical Journal*. – 1955. – Vol. 4947 (2). – P. 1041–1048.
100. 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.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. – 2007. – Vol. 1 (5). – P. 103–110.

101. Wang, L.-F. Predictors and optimal management of tumor necrosis factor antagonist nonresponse in inflammatory bowel disease: A literature review / L.F. Wang, P.R. Chen, S.K. He [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 29 (29). – P. 4481–4498.

102. Wetwittayakhleng, P. Long-term Colectomy Rates of Ulcerative Colitis over 40 Years of Different Therapeutic Eras-Results from a Western Hungarian Population-based Inception Cohort Between 1977 and 2020 / P. Wetwittayakhleng, L. Gonczi, L. Lakatos [et al.] // *Journal of Crohn's & Colitis*. – 2023. – Vol. 5 (17). – P. 712–721.

103. Williams, J.G. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial / J.G. Williams, M.F. Alam, L. Alrubaiy [et al.] // *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. – 2016. – Vol. 1 (1). – P. 15–24.

104. Xie, T. Fecal calprotectin as an alternative to ulcerative colitis endoscopic index of severity to predict the response to corticosteroids of acute severe ulcerative colitis: A prospective observational study / T. Xie, C. Zhao, C. Ding [et al.] // *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. – 2017. – Vol. 9 (49). – P. 984–990.

105. Xie, T. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) versus Mayo Endoscopic Score (MES) in guiding the need for colectomy in patients with acute severe colitis / T. Xie, T. Zhang, C. Ding [et al.] // *Gastroenterology Report*. – 2018. – Vol. 1 (6). – P. 38–44.

106. Yamamoto, T. Impact of Preoperative Nutritional Status on the Incidence Rate of Surgical Complications in Patients With Inflammatory Bowel Disease With Vs Without Preoperative Biologic Therapy: A Case-Control Study / T. Yamamoto, T. Shimoyama, S. Umegae [et al.] // *Clinical and Translational Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 6 (10). – P. E00050.

107. Zagórowicz, E. Cytomegalovirus Infection in Ulcerative Colitis is Related to Severe Inflammation and a High Count of Cytomegalovirus-positive Cells in Biopsy Is a Risk Factor for Colectomy / E. Zagórowicz, M. Bugajski, P. Wieszczy [et al.] // *Journal of Crohn's & Colitis*. – 2016. – Vol. 10 (10). – P. 1205–1211.

108. Zhang, X.-F. Comparing the clinical application values of the Degree of Ulcerative Colitis Burden of Luminal Inflammation (DUBLIN) score and Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) in patients with ulcerative colitis / X.F. Zhang, P. Li, X.L. Ding [et al.] // *Gastroenterology Report*. – 2021. – Vol. 6 (9). – P. 533–542.

109. Zhao, M. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020 / M. Zhao, L. Gönczi, P.L. Lakatos [et al.] // *Journal of Crohn's & Colitis*. – 2021. – Vol. 9 (15). – P. 1573–1587.