

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-45-53>



Факторы риска колэктомии у больных сверхтяжелой атакой язвенного колита

Мингазов А.Ф.^{1,2}, Варданян А.В.¹, Сушков О.И.¹, Шахматов Д.Г.^{1,2},
Нанаева Б.А.¹, Баранова Т.А.¹, Каторкин С.Е.³, Костенко Н.В.⁴,
Ачкасов С.И.^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адила, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

²ФГБОУ РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, г. Москва, 125993, Россия)

³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия)

⁴ГБУЗ Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница» (ул. Татищева, д. 2, г. Астрахань, 414056, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: улучшение результатов лечения больных со сверхтяжелой атакой язвенного колита (ЯК).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: проведено многоцентровое обсервационное проспективное исследование по типу «случай-контроль». В исследование включен 71 пациент старше 18 лет со «сверхтяжелой» атакой ЯК с июня 2019 по октябрь 2021 года. Всем пациентам проводилась консервативная терапия в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Оценка эффективности лечения проводилась на 3 и 7 сутки терапии, констатировался «ответ» или «отсутствие ответа» на терапию глюкокортикостероидами.

РЕЗУЛЬТАТЫ: всего за период наблюдения в течение госпитализации хирургическому лечению подверглись 48 (68,0%) пациентов. «Отвечили» на консервативную терапию и были выписаны без колэктомии 23 (32,0%) пациента. Достоверным независимым предиктором колэктомии на момент госпитализации являлся уровень альбумина менее 29 г/л (ОШ = 8,6; 95%ДИ: 2,5–39,9; $p = 0,002$). На 3 сутки достоверными предикторами являлись уровень С-реактивного белка более 40 мг/л (ОШ = 9; 95% ДИ: 2,4–46,1; $p = 0,003$) и значение индекса Мейо (без эндоскопической картины) выше 7 баллов (ОШ = 13,3; 95% ДИ: 3,3–75,7; $p = 0,0009$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: единственным достоверным и независимым предиктором колэктомии на момент госпитализации является уровень альбумина менее 29 г/л. Достоверными факторами, позволяющими оценить и прогнозировать эффективность проводимой терапии, являются уровень С-реактивного белка более 40 мг/л, и значение индекса Мейо выше 7 баллов на 3 сутки проводимой терапии, а также уровень С-реактивного белка выше 30 мг/л на 7 сутки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, тяжелая атака, колэктомия, предикторы колэктомии

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мингазов А.Ф., Варданян А.В., Сушков О.И., Шахматов Д.Г., Нанаева Б.А., Баранова Т.А., Каторкин С.Е., Костенко Н.В., Ачкасов С.И. Факторы риска колэктомии у больных сверхтяжелой атакой язвенного колита. *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 1, с. 45–53. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-45-53>

Results of multicenter observational study «predictors of colectomy in patients with «extremely severe» ulcerative colitis

Airat F. Mingazov^{1,2}, Armen V. Vardanyan¹, Oleg I. Sushkov¹,
Dmitriy G. Shahmatov^{1,2}, Bella A. Nanaeva¹, Tatiana A. Baranova¹,
Sergey E. Katorkin³, Nikolai V. Kostenko⁴, Sergey I. Achkasov^{1,2}

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, Moscow, 125993, Russia)

³Samara State Medical University (Chapaevskaya st., 89, Samara, 443079, Russia)

⁴Alexandro-Mariinsky clinical hospital (Tatisheva st., 2, Astrakhan, 414056, Russia)

ABSTRACT

AIM: to improve the results of treatment of “extremely severe” ulcerative colitis (UC).

PATIENTS AND METHODS: a multicenter observational prospective “case-control” study was conducted. The study included 71 patients with “extremely severe” UC from June 2019 to October 2021. All patients underwent conservative treatment in accordance with current clinical guidelines. Evaluation of the effectiveness of treatment was carried out on the 3rd and 7th days of therapy, a “response” or “no response” to steroid therapy was stated.

RESULTS: a total of 48 (68%) patients underwent surgery during hospital stay. Twenty-three (32%) patients “responded” to conservative treatment and were discharged without colectomy. A reliable independent predictor of colectomy at the time of hospital stay was the level of albumin less than 29 g/l (OR = 8.6; 95% CI: 2.5–39.9; $p = 0.002$). On day 3, the reliable predictors were the level of C-reactive protein over 40 mg/l (OR = 9; 95% CI: 2.4–46.1; $p = 0.003$) and the Mayo index above 7 points (OR = 13.3; 95% CI: 3.3–75.7; $p = 0.0009$).

CONCLUSION: the study demonstrated that the only reliable and independent predictor of colectomy at admission to the clinic is the level of albumin less than 29 g/l. Reliable factors that make it possible to evaluate and predict the effectiveness of therapy are the level of C-reactive protein more than 40 mg/l and the Mayo index above 7 points on the 3rd day of therapy, as well as the level of C-reactive protein above 30 mg/l on the 7th day.

KEYWORDS: ulcerative colitis, acute severe ulcerative colitis, colectomy, predictors of colectomy

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Mingazov A.F., Vardanyan A.V., Sushkov O.I., Shahmatov D.G., Nanaeva B.A., Baranova T.A., Katorkin S.E., Kostenko N.V., Achkasov S.I. Results of multicenter observational study «predictors of colectomy in patients with extremely severe ulcerative colitis». *Koloproktologia*. 2023;22(1):45–53. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-45-53>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Мингазов Айрат Фанилевич, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адиля, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (927) 695-17-52; e-mail: mingazov_af@gnck.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Mingazov A.F., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 12342, Russia; phone: +7 (927) 695-17-52; e-mail: mingazov_af@gnck.ru

Дата поступления — 20.06.2022

Received — 20.06.2022

После доработки — 08.09.2022

Revised — 08.09.2022

Принято к публикации — 20.02.2023

Accepted for publication — 20.02.2023

ВВЕДЕНИЕ

По данным систематического обзора литературы Zhao M., et al., в 2021 году заболеваемость язвенным колитом (ЯК) продолжала расти и достигла 44 случаев на 100 000 человек в развитых странах. Авторы обзора также отмечают, что примерно у 30% пациентов при дебюте заболевания возникает тяжелая атака и развивается тотальное поражение слизистой оболочки толстой кишки [1]. В течение первого года после манифестации 35% пациентов госпитализируется в стационары для лечения потенциально жизнеугрожающей тяжелой атаки ЯК [2]. При этом до 23% такого рода больных подвергаются радикальному хирургическому вмешательству — колэктомии в течение первых двух лет после дебюта болезни [2].

Оперативное лечение пациентов с тяжелой атакой ЯК, по данным когортного исследования Leeds L., et al., сопряжено с высокой частотой развития послеоперационных осложнений, достигающей 60% [3]. Во многом это связано с метаболическими нарушениями и, прежде всего, с гипоальбуминемией [4]. Так, при уровне альбумина менее 30 г/л, послеоперационная летальность может достигать 6% [5]. Ввиду высокого риска неблагоприятных исходов у пациентов с тяжелой атакой ЯК, целесообразно выделение группы пациентов, оперативное лечение которых

необходимо выполнять раньше, чем это предусмотрено клиническими рекомендациями.

В связи с этим, в 2017 году Ассоциацией колопроктологов России и Российской гастроэнтерологической ассоциацией было предложено выделить «сверхтяжелую» атаку ЯК [6]. Как показало проведенное ранее в нашем центре ретроспективное исследование, наличие характерной эндоскопической картины обширных язв с «островками» слизистой оболочки толстой кишки, уровень альбумина менее 31 г/л и гемоглобина менее 107 г/л могут являться объективными критериями «сверхтяжелой» атаки ЯК. При сочетании указанных предикторов риск колэктомии составил 100% [7].

ЦЕЛЬ

Цель настоящего обсервационного исследования — улучшение результатов лечения больных со «сверхтяжелой» атакой ЯК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ФБГУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России инициировано многоцентровое обсервационное проспективное исследование по типу «случай-контроль». Участвовали

2 региональных центра: отделения колопроктологии ФГБОУ ВО клиники «СамГМУ» (г. Самара) и ГБУЗ АО «АМОКБ» (г. Астрахань). Изучались частота колэктомии и острых кишечных осложнений ЯК, общая летальность. Также планировалось выявление предикторов колэктомии.

С июня 2019 по октябрь 2021 гг. в исследование включен 71 пациент старше 18 лет при наличии сверхтяжелой атаки ЯК, диагностированной на догоспитальном этапе (Табл. 1). С этой целью всем пациентам при наличии клинической картины тяжелой атаки ЯК в момент госпитализации выполнялась сигмоскопия без подготовки. При обнаружении обширных, сливающихся между собой язвенных дефектов с образованием «островков» слизистой оболочки, как минимум в одном анатомическом отделе толстой кишки, устанавливался диагноз «сверхтяжелой» атаки ЯК. Критериями не включения являлись:

- 1) острые кишечные осложнения ЯК (токсическая дилатация, перфорация ободочной кишки, профузное кишечное кровотечение);
- 2) неэффективность консервативной терапии (гормональная резистентность и зависимость, потеря эффекта биологической терапии).

Среди всех больных, включенных в исследование, преимущественно, зарегистрированы пациенты с тотальным колитом — 65 (91,0%). При этом у 30 (42,0%) больных наблюдался дебют заболевания, а медиана длительности анамнеза ЯК составила 12 (2, 50) месяцев. Лечение системными глюкокортикостероидами ранее получали 45 (63,0%) больных, тиопуринами — 23 (32,0%) пациента, а биологическая терапия проводилась в 11 (16,0%) случаях.

Ассоциация язвенного колита с цитомегаловирусной инфекцией наблюдалась в 23 (35,0%) случаях. Наличие ЦМВ-инфекции определялось путем ПЦР в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки, взятой при первой сигмоскопии. Медиана индекса тяжести ЯК Мейо при поступлении в клинику составила максимальное значение — 9 баллов (9,9). Стоит отметить, что подсчет индекса тяжести Мейо производился в сокращенном варианте, без учета эндоскопической картины. Медианы и средние значения лабораторных показателей, оцененных при поступлении пациентов в клинику и на разных этапах лечения, представлены в таблице 1.

Статистический анализ

Описательные характеристики переменных представлены в виде абсолютных значений для категориальных данных. Числовые переменные при правильном распределении представлены в виде средней арифметической с указанием среднеквадратичного отклонения ($\pm$ SD). В случаях неправильного распределения, значения представлены медианами с указанием

Таблица 1. Характеристика больных
Table 1. Descriptive statistics

Переменные	Значение
Пол:	
Мужской	43 (61%)
Женский	28 (39%)
Ме возраста, лет	35 (29, 48)
Ме индекса массы тела, кг/м ²	21 (19, 25)
Характер поражения слизистой оболочки толстой кишки:	
Тотальный колит	65 (91%)
Левосторонний колит	6 (9%)
Характер течения ЯК:	
Острое	30 (42%)
Хроническое (непрерывное и рецидивирующее)	41 (58%)
Ме длительности анамнеза ЯК, месяцев	12 (2, 50)
Медикаментозная терапия в анамнезе:	
Системные глюкокортикостероиды	45 (63%)
Тиопурины	23 (32%)
Ингибитор фактора некроза опухоли α	9 (13%)
Ингибитор интегрин $\alpha 4\beta 3$	2 (3%)
Ассоциация колита с цитомегаловирусной инфекцией	25 (35%)
Ме количества копий ПЦР ЦМВ-инфекции	0 (0, 8300)
Ме индекса Мейо при поступлении, баллы	9 (9, 9)
Средний уровень гемоглобина при поступлении, г/л	104 ($\pm$ 22)
Ме уровня альбумина при поступлении, г/л	30 (26, 31)
Ме уровня С-реактивного белка при поступлении, мг/л	100 (48, 142)
Среднее значение индекса Мейо на 3 сутки терапии, баллы	6 ($\pm$ 1,5)
Ме уровня альбумина на 3 сутки терапии, г/л	29 (25, 31)
Ме уровня гемоглобина на 3 сутки терапии, г/л	99 (88, 115)
Ме уровня С-реактивного белка на 3 сутки терапии, мг/л	34 (12, 62)
Ме частоты 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)
Ме уровня С-реактивного белка на 7 сутки терапии, мг/л	11 (6, 35)

*Ме — медиана

межквартильных интервалов (25%, 75%). После разделения пациентов на 2 группы: хирургическую (случай) и консервативную (контроль), произведен сравнительный анализ всех переменных с использованием Т-критерия Стьюдента, непараметрического анализа Манна-Уитни и точного теста Фишера. Перед факторным анализом для числовых переменных был выполнен ROC-анализ, в результате которого получены критические диагностические значения предикторов, а данные переведены в бинарные (да/нет).

Для проведения факторного анализа по результатам сравнительного и ROC-анализа выбраны предикторы: возраст, уровень альбумина и С-реактивного белка при поступлении; уровень альбумина, С-реактивного белка и значение индекса Мейо на 3 сутки терапии;

стул с кровью, уровень альбумина, гемоглобина и С-реактивного белка на 7 сутки лечения преднизолоном. Произведен однофакторный анализ, получены значения отношения шансов для всех предикторов. Выполнен многофакторный анализ методом логистической регрессии для выявленных предикторов на момент поступления. Также многофакторный анализ проведен отдельно для предикторов на 3-и и 7-е сутки проводимой гормональной терапии. Статистическая значимость принималась при $p < 0,05$. Учитывая обсервационный характер исследования, предварительного расчета размера выборки не производилось. Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения «GraphPadPrism 9.2.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем пациентам ($n = 71$), включенным в исследование, в соответствии с клиническими рекомендациями была начата гормональная терапия преднизолоном в дозировке 2 мг/кг в сутки. Для оценки эффективности гормональной терапии применялся сокращенный индекс активности ЯК Мейо, без учета эндоскопической картины. До проведения оценки эффекта лечения преднизолоном на 3 сутки были оперированы 2 (3,0%) пациента в экстренном порядке по причине развития острых кишечных осложнений (токсическая дилатация и перфорация ободочной кишки).

В связи с этим, эффективность лечения на 3 сутки оценивалась у 69 пациентов. Снижение индекса Мейо на 30% и более, свидетельствующее об эффективности преднизолона на 3 сутки лечения, зарегистрировано у 22/69 (32%) пациентов и они все продолжили терапию в прежней дозировке. Снижение индекса Мейо менее, чем на 30% от первоначального, либо сохранение его на прежнем уровне или повышение, трактовалось, как «отсутствие ответа» на терапию преднизолоном и было отмечено у 47/69 (68%) больных.

Среди 47 пациентов, у которых было констатировано «отсутствие ответа» на гормональную терапию на 3 сутки, 35/47 (75%) больных продолжили лечение преднизолоном в прежних дозировках, а в остальных 12/47 (25%) случаях была выполнена колэктомия в срочном порядке по причине ухудшения состояния больных.

Далее в промежутке между 3 и 7 сутками колэктомии по срочным показаниям было подвергнуто еще 9 пациентов также вследствие усугубления клинических проявлений. Суммарно в 21/71 (30%) случае переоценка на 7 сутки не проводилась ввиду хирургического лечения до указанного срока.

Таким образом, среди всех больных оценка эффективности терапии проводилась на 7 сутки у 50 (70%)

пациентов на основании подсчета частоты стула с кровью, а также переоценки эндоскопической картины и лабораторных показателей. Положительный эффект от проводимого лечения на 7 сутки зарегистрирован у 28/50 (56%) пациентов, а отсутствие эффекта наблюдалось в 22/50 (44%) случаях.

Стоит отметить, что 8/50 (16%) пациентов были выписаны после снижения дозы преднизолона на поддерживающей терапии салицилатами, тиопуринами. Терапия 2-й линии была инициирована 17/50 (34%) пациентам: инфликсимабом — в 5 (10,0%) случаях, а тофацитинибом — у 12 (24,0%) больных. После 7 суток терапии хирургическое лечение проведено еще в 27/50 (54%) случаях из-за «потери ответа», бесперспективности дальнейшей медикаментозной терапии или ухудшения состояния больных.

Среди всех пациентов острые кишечные осложнения развились в 7 (10%) случаях, гормональная резистентность — у 39 (55,0%) больных, а неэффективность терапии 2-й линии — у 2 (3,0%) пациентов. В общей сложности хирургическое лечение было проведено 48 (68,0%) больным. Летальный исход зарегистрирован в 2 (3,0%) случаях: у одного больного развилась тромбоэмболия легочной артерии после колэктомии, в другом — вторичный перитонит и сепсис в послеоперационном периоде.

Был проведен сравнительный анализ категориальных и числовых данных между группой хирургического (48 пациентов) и консервативного лечения (23 пациента). По полу, протяженности поражения, характеру течения ЯК, индексу массы тела — статистически значимо группы не различались (Табл. 2). «Ответ» на 3 сутки терапии статистически значимо реже наблюдался в группе хирургического лечения — 17%, по сравнению с консервативной группой — 61% ($p = 0,0007$), соответственно. Также и на 7 сутки терапии эффект от проводимой терапии в группе колэктомии наблюдался у 30%, по сравнению с группой медикаментозного лечения у 87% ($p = 0,0001$), соответственно. Биологическая терапия статистически значимо чаще назначалась в группе консервативного лечения: препаратом тофацитиниб — 2% в группе колэктомии, по сравнению с группой медикаментозной терапии — 48%, $p = 0,0001$ и инфликсимабом — 2% в хирургической группе, в сравнении с группой лекарственного лечения — 17%, $p = 0,03$, соответственно.

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 ($p = 0,002$). На 3 сутки проводимой гормональной терапии медиана уровня альбумина оказался также ниже в группе хирургического лечения — 28 г/л по сравнению с группой консервативной

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа переменных в группах
Table 2. Results of comparative analysis of variables in groups

Переменные	Хирургическое лечение <i>n</i> = 48	Консервативная терапия <i>n</i> = 23	Значение <i>p</i>
Мужской пол	29 (60%)	14 (61%)	0,9
Женский пол	19 (40%)	9 (39%)	
Ме возраста, лет	37 (29, 51)	30 (25, 38)	0,02*
Ме индекса массы тела, кг/м ²	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
Ме длительности анамнеза, месяцев	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
Ме ПЦР ЦМВ-инфекция, копий × 10 ⁵	0 (0–9500)	0 (0–0)	0,05*
Ме индекса Мейо при поступлении, 9 баллов	9 (9, 9)	9 (8, 9)	0,05*
Средний уровень гемоглобина при поступлении, г/л	103 (± 22)	105 (± 22)	0,7
Ме уровня альбумина при поступлении, г/л	28 (25, 31)	31 (30, 34)	0,0002*
Ме уровня С-реактивного белка при поступлении, мг/л	95 (51, 139)	106 (16, 160)	0,8
«Ответ» на 3 сутки	8 (17%)	14 (61%)	0,0007*
Среднее значение индекса Мейо на 3 сутки, 9 баллов	7 (± 1)	5 (± 1)	0,0001*
Ме уровня альбумина на 3 сутки, г/л	28 (23, 30)	30 (27, 32)	0,009*
Средний уровень гемоглобина на 3 сутки, г/л	100 (± 19)	103 (± 18)	0,5
Ме уровня С-реактивного белка на 3 сутки, мг/л	36 (19, 67)	13 (7, 61)	0,03*
Ме частоты стула с кровью на 7 сутки	4 (1, 5)	0 (0, 2)	0,0001*
Средний уровень альбумина на 7 сутки, г/л	28 (± 4)	32 (± 3)	0,0002*
Средний уровень гемоглобина на 7 сутки, г/л	102 (± 19)	112 (± 13)	0,03*
Ме уровня С-реактивного белка на 7 сутки, мг/л	22 (9, 49)	8 (2, 11)	0,0003*
Терапия 2-й линии:	1 (2%)	4 (17%)	0,03*
– Инфликсимаб			
– Тофацитиниб	1 (2%)	11 (48%)	0,0001*

*Ме — *p* < 0,005

терапии — 30 г/л (*p* = 0,009). Медиана уровня С-реактивного белка была значимо выше в группе хирургического лечения — 36 мг/л, чем в группе медикаментозного лечения — 13 мг/л (*p* = 0,03), соответственно.

На 7 сутки сохранялась та же тенденция, что и на 3 сутки терапии. Так, 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). Средний уровень гемоглобина был статистически значимо ниже в группе хирургического лечения — 102 г/л, чем в группе медикаментозного лечения — 112 г/л (*p* = 0,03). Медиана С-реактивного белка так же, как и на 3 сутки была статистически значимо выше в группе хирургического лечения — 22 мг/л, по сравнению с пациентами из группы консервативной терапии — 8 мг/л (*p* = 0,0003), соответственно.

Для проведения последующего факторного анализа построены ROC-кривые и определены критические значения выбранных числовых переменных (Табл. 3). Статистически значимой диагностической ценностью в прогнозировании колэктомии обладали следующие

переменные: возраст пациентов старше 47 лет (*p* = 0,03) и уровень альбумина при поступлении менее 29 г/л (*p* = 0,0004). 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: частота 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 30 мг/л (*p* = 0,0004). Представленные переменные были переведены в бинарный тип данных в зависимости от полученных критических значений (да/нет), после чего был проведен однофакторный анализ.

В результате однофакторного анализа, направленного на выявление возможных предикторов колэктомии, достоверным предиктором при поступлении являлся уровень альбумина менее 29 г/л (ОШ = 8,6; 95% ДИ: 2,4–29,4; *p* = 0,0007).

На 3 сутки терапии в качестве предикторов колэктомии были определены: индекс Мейо выше 8

Таблица 3. ROC-анализ числовых переменных
Table 3. ROC analysis for continuous variables

Предиктор	AUC (95% ДИ)	Значение <i>p</i>	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	Критический уровень
Возраст	0,66 (0,53–0,79)	0,03	31 (20–45)	87 (68–95)	> 47 лет
ПЦР ЦМВ (копий)	0,62 (0,49–0,75)	0,09	–	–	–
Уровень альбумина при поступлении	0,76 (0,64–0,83)	0,0004	56 (42–60)	87 (68–95)	< 29 г/л
Уровень гемоглобина при поступлении	0,53 (0,39–0,68)	0,63	–	–	–
Уровень С-реактивного белка при поступлении	0,52 (0,36–0,67)	0,8	–	–	–
Индекс Мейо при поступлении	0,6 (0,46–0,75)	0,1	–	–	–
Уровень альбумина на 3 сутки	0,69 (0,56–0,82)	0,001	26 (16–40)	95 (79–99)	< 24 г/л
Уровень гемоглобина на 3 сутки	0,55 (0,4–0,69)	0,5	–	–	–
Уровень СРБ на 3 сутки	0,66 (0,5–0,81)	0,03	83 (69–91)	61 (41–78)	> 40 мг/л
Индекс Мейо на 3 сутки	0,78 (0,67–0,88)	0,0002	43,5 (30–58)	100 (86–100)	> 7 баллов
Частота стула с кровью на 7 сутки	0,8 (0,68–0,92)	0,0002	46 (29–64)	100 (86–100)	> 4 раз
Уровень альбумина на 7 сутки	0,78 (0,66–0,9)	0,0006	37 (21–56)	100 (86–100)	< 26 г/л
Уровень гемоглобина на 7 сутки	0,68 (0,53–0,84)	0,02	41 (24–59)	95 (79–99)	< 94 г/л
Уровень СРБ на 7 сутки	0,79 (0,66–0,92)	0,0004	44 (28–63)	95 (79–99)	> 30 мг/л

Таблица 4. Однофакторный и многофакторный анализы предикторов колэктомии на разных сроках гормональной терапии

Table 4. Univariate and multivariate analysis for predictors of colectomy during steroid therapy

Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i> -value	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i> -value
При поступлении:				
Возраст > 47 лет	3 (0,8–10,7)	0,1	–	–
Альбумин менее 29 г/л	8,6 (2,4–29,3)	0,0007	8,6 (2,5–39,9)	0,002*
На 3 сутки гормональной терапии:				
Альбумин менее 24 г/л	7,7 (1,2–86)	0,05	5,4 (0,6–134,8)	0,2
С-реактивный белок более 40 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 30 мг/л	9,5 (2,1–45,4)	0,005	8,3 (1,5–68,5)	0,02*

баллов (ОШ = 4,9; 95% ДИ: 1,8–13,2; *p* = 0,003), уровень альбумина менее 24 г/л (ОШ = 7,8; 95% ДИ: 1,2–86,6; *p* = 0,05), уровень С-реактивного белка выше 40 мг/л (ОШ = 7,4; 95% ДИ: 2,5–22,1; *p* = 0,0007).

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

Достоверные предикторы колэктомии, определенные в однофакторном анализе, 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 (Табл. 4).

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

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

На 7 сутки терапии независимыми предикторами колэктомии являются 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: 2,4–120,6; *p* = 0,01).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенная нами работа является первым отечественным обсервационным исследованием,

посвященным анализу исходов лечения пациентов со сверхтяжелой атакой ЯК. С момента выделения «сверхтяжелой атаки» ЯК в 2017 году для этой группы больных впервые определена частота колэктомии — 68%, что значительно больше, чем описывается в литературе. В течение последних лет частота колэктомии у пациентов с тяжелой атакой ЯК в разных исследованиях варьирует от 10% до 46% [1,8–10]. Такой диапазон частоты хирургического лечения в статьях, главным образом, обусловлен разнородностью пациентов по тяжести заболевания, анамнезом медикаментозной терапии. Традиционно все авторы выделяют тяжелую атаку ЯК на основании критериев Truelove & Witts.

Стоит отметить, что согласно Российским клиническим рекомендациям по лечению и диагностике ЯК, «сверхтяжелая» атака является крайней степенью тяжести, значительно превосходящая по критериям Truelove & Witts [6]. Однако, по нашему мнению, такая классификация не позволяет прогнозировать исходы лечения тяжелой группы пациентов и, вследствие этого, не имеет практического значения. В связи с этим, комбинация традиционных критериев Truelove & Witts с предикторами колэктомии могла бы решить проблему стратификации группы пациентов высокого риска на момент начала гормональной терапии. В исследовании Grant R.C. et al. представлена шкала ACE (albumin, C-reactive protein, endoscopy) как способ объективизировать выделение группы больных высокого риска неэффективности медикаментозной терапии. В результате анализа было показано, что при значении шкалы ACE — 3 балла (альбумин менее 30 г/л, С-реактивный белок более 50 мг/л и выраженная эндоскопическая активность) даже без учета критериев Truelove & Witts, частота отсутствия эффекта гормональной терапии значительно выше и составила 78%, по сравнению с 47% ($p > 0,001$) при традиционной классификации [9].

В наше исследование включались больные исключительно со «сверхтяжелой» атакой ЯК, установленной на основании критериев Truelove & Witts в сочетании с эндоскопической картиной обширных язвенных дефектов с образованием «островков» слизистой оболочки и метаболическими нарушениями. С этим связана значительная разница в частоте колэктомии по сравнению с данными литературы, а также зарегистрирована высокая частота острых кишечных осложнений ЯК в ходе терапии — 10% и общая летальность — 3%.

Наиболее обсуждаемым предиктором колэктомии на сегодняшний день является уровень альбумина. Известно, что концентрация сывороточного альбумина снижается под действием провоспалительных цитокинов, что вероятно объясняет развитие

неблагоприятных исходов при тяжелой атаке ЯК и, соответственно, позволяет их прогнозировать. Так, в исследовании группы авторов из Японии Tanaka M. et al. уровень альбумина менее 24,5 г/л являлся независимым предиктором колэктомии (ОШ = 6,1; 95% ДИ: 1,83–20,3). Особый интерес к уровню альбумина еще обусловлен возможностью прогнозировать эффективность «терапии спасения» с применением ингибиторов анти-ФНО α . В экспериментах Kevans D., et al. было продемонстрировано, что низкий уровень сывороточного альбумина приводит к ускорению клиренса инфликсимаба и сокращает период полувыведения препарата из крови, что обуславливает отсутствие или потерю эффективности проводимого лечения [12]. Учитывая вышесказанное, становится понятно, почему уровень альбумина является значимым предиктором в прогнозировании исходов у больных с тяжелой или сверхтяжелой атакой ЯК.

Помимо уровня альбумина, в проведенном нами исследовании выявлены предикторы колэктомии на 3 и 7 сутки проводимой гормональной терапии. На 3 сутки лечения преднизолоном достоверными предикторами являлись значение индекса Мейо выше 7 баллов и уровень С-реактивного белка более 40 мг/л. Данные факторы имеют ключевое значение при оценке эффективности проводимой гормональной терапии, на основании которых может быть принято решение о продолжении или прекращении медикаментозного лечения. Ранее проведенные проспективные исследования демонстрировали, что повышение С-реактивного белка на 3 сутки проводимой гормональной терапии является важнейшим независимым предиктором колэктомии у больных тяжелым ЯК [13]. Значение индекса Мейо выше 7 баллов соответствует факту отсутствия эффективности проводимой терапии, что также было неоднократно продемонстрировано ранее в различных исследованиях. В частности, ранее был представлен «Шведский индекс», который по своей сути является комбинацией отсутствия клинического ответа и высоким уровнем С-реактивного белка. Полученные нами результаты четко демонстрируют необходимость стратификации больных с тяжелой атакой ЯК на момент инициации медикаментозной терапии. Выделение «сверхтяжелой атаки», по нашему мнению, целесообразно на основании сочетания традиционных критериев с эндоскопической картиной и уровнем альбумина. Доказательная ценность результатов исследования, безусловно, ограничена его дизайном. Для получения более убедительных и высоко доказательных результатов, необходима дальнейшая работа над этой проблемой с проведением когортного проспективного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В группе пациентов высокого риска неблагоприятных исходов «сверхтяжелой» атаки ЯК, частота колэктомии составила 68%, частота острых кишечных осложнений достигла 10%, а общая летальность оказалась гораздо выше, чем в популяции больных с ЯК, и составила 3% при лечении в специализированном учреждении. Достоверным предиктором колэктомии, позволяющим прогнозировать исходы перед началом медикаментозного лечения, является уровень альбумина менее 29 г/л при поступлении в клинику. Достоверными факторами, позволяющими оценивать эффективность проводимой терапии и прогнозировать дальнейшие её перспективы, являются уровень С-реактивного белка более 40 мг/л и значение индекса Мейо выше 7 баллов на 3 сутки проводимой терапии, а также уровень С-реактивного белка выше 30 мг/л на 7 сутки.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Мингазов А.Ф., Ачкасов С.И., Варданян А.В.

Сбор и обработка материала: Мингазов А.Ф., Варданян А.В., Нанаева Б.А., Баранова Т.А., Каторкин С.Е., Костенко Н.В.

Статистическая обработка: Мингазов А.Ф.

Написание текста: Мингазов А.Ф.

Редактирование: Ачкасов С.И., Сушков О.И., Шахматов Д.Г.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Airat F. Mingazov, Sergey I. Achkasov, Armen V. Vardanyan

Collection and processing of materials: Airat F. Mingazov, Armen V. Vardanyan, Bella A. Nanaeva, Tatiana A. Baranova, Nikolai V. Kostenko, Sergey E. Katorkin

Statistical processing: Airat F. Mingazov

Text writing: Airat F. Mingazov

Editing: Sergey I. Achkasov, Oleg I. Sushkov, Dmitriy G. Shahmatov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Ачкасов С.И. — 0000-0001-9294-5447

Мингазов А.Ф. — 0000-0002-4558-560X

Варданян А.В. — 0000-0001-6781-2458

Шахматов Д.Г. — 0000-0001-7964-2126

Сушков О.И. — 0000-0001-9780-7916

Нанаева Б.А. — 0000-0003-1697-4670

Баранова Т.А. — 0000-0003-2013-8798

Костенко Н.В. — 0000-0002-5326-2624

Каторкин С.Е. — 0000-0001-7473-6692

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Sergey I. Achkasov — 0000-0001-9294-5447

Airat F. Mingazov — 0000-0002-4558-560X

Armen V. Vardanyan — 0000-0001-6781-2458

Dmitriy G. Shahmatov — 0000-0001-7964-2126

Oleg I. Sushkov — 0000-0001-9780-7916

Bella A. Nanaeva — 0000-0003-1697-4670

Tatiana A. Baranova — 0000-0003-2013-8798

Nikolai V. Kostenko — 0000-0002-5326-2624

Sergey E. Katorkin — 0000-0001-7473-6692

ЛИТЕРАТУРА.

1. Zhao M, Gonczi L, et al. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *Journal of Crohn's and colitis*. 2021;15(9):1573–1587. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab029](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab029)
2. Burisch J, Vardi H, et al. Epi-IBD group. 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. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(5):454–464. doi: [10.1016/S2468-1253\(20\)30012-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30012-1)
3. Leeds I, Sundel M, et al. Outcomes for ulcerative colitis with delayed emergency colectomy are worse when controlling for pre-operative risk factors. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(5):600–607. doi: [10.1097/DCR.0000000000001276](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001276)
4. Nguen G, Du L, et al. Hypoalbuminaemia and Postoperative Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: the NSQIP Surgical Cohort. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;14(33):1433–1438. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjz083](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz083)
5. Ordas I, Domenech E, et al. Post-operative morbidity and mortality of a cohort of steroid refractory acute severe ulcerative colitis: Nationwide multicenter study of the GETECCU ENEIDA Registry. *The American journal of Gastroenterology*. 2018;113(7):1009–1016. doi: [10.1038/s41395-018-0057-0](https://doi.org/10.1038/s41395-018-0057-0)
6. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., и соавт. Проект

клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;4:7–36. doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36)

7. Ачкасов С.И., Шапина М.В., Варданян А.В., и соавт. Предикторы колэктомии у пациентов со сверхтяжелым язвенным колитом. *Колопроктология*. 2020;19(3):37–48. doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48)

8. Eronen H, Ilus T, et al. Long-term outcome of patients with acute ulcerative colitis after first course of intravenous corticosteroids. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2021;56(3):234–238. doi: [10.1080/00365521.2020.1867892](https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1867892)

9. Grant RK, Jones GR, et al. 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. *Inflammatory bowel disease*. 2021;27(4):451–457. doi: [10.1093/ibd/izaa088](https://doi.org/10.1093/ibd/izaa088)

10. Patrick D, Doecke JD, et al. Short-term colectomy is avoided in over half of regional patients failing medical therapy for acute severe ulcerative colitis with co-ordinated transfer and tertiary care. *Internal medicine journal*. 2020;50(7):823–829. doi: [10.1111/imj.14649](https://doi.org/10.1111/imj.14649)

11. Tanaka M, Takagi T, et al. Low serum albumin at admission

is a predictor of early colectomy in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *JGH Open*. 2021;5:377–381. doi: [10.1002/jgh3.12506](https://doi.org/10.1002/jgh3.12506)

12. Kevans D, Murthy S, Mould DR, et al. Accelerated Clearance of Infliximab is Associated With Treatment Failure in Patients With Corticosteroid-Refractory Acute Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's*

and colitis. 2018;12:662–669. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjy028](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy028)

13. Croft A, Lord A, et al. Markers of Systemic Inflammation in Acute Attacks of Ulcerative Colitis: What Level of C-reactive protein Constitutes Severe Colitis? *Journal of Crohn's and colitis*. 2022;jjac014. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjac014](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac014)

REFERENCES

1. Zhao M, Gonczi L, et al. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *Journal of Crohn's and colitis*. 2021;15(9):1573–1587. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab029](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab029)

2. Burisch J, Vardi H, et al. Epi-IBD group. 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. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(5):454–464. doi: [10.1016/S2468-1253\(20\)30012-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30012-1)

3. Leeds I, Sundel M, et al. Outcomes for ulcerative colitis with delayed emergency colectomy are worse when controlling for pre-operative risk factors. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(5):600–607. doi: [10.1097/DCR.0000000000001276](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001276)

4. Nguen G, Du L, et al. Hypoalbuminaemia and Postoperative Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: the NSQIP Surgical Cohort. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;1433–1438. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjz083](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz083)

5. Ordas I, Domenech E, et al. Post-operative morbidity and mortality of a cohort of steroid refractory acute severe ulcerative colitis: Nationwide multicenter study of the GETECCU ENEIDA Registry. *The American journal of Gastroenterology*. 2018;113(7):1009–1016. doi: [10.1038/s41395-018-0057-0](https://doi.org/10.1038/s41395-018-0057-0)

6. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., et al. Project clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2019;4:7–36. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36)

7. Achkasov S.I., Shapina M.V., Vardanyan A.V., et al. Predictors of colectomy in patients with «extremely severe» ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2020;19(3):37–48. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48)

[7556-2020-19-3-37-48](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48)

8. Eronen H, Ilus T, et al. Long-term outcome of patients with acute ulcerative colitis after first course of intravenous corticosteroids. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2021;56(3):234–238. doi: [10.1080/00365521.2020.1867892](https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1867892)

9. Grant RK, Jones GR, et al. 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. *Inflammatory bowel disease*. 2021;27(4):451–457. doi: [10.1093/ibd/izaa088](https://doi.org/10.1093/ibd/izaa088)

10. Patrick D, Doecke JD, et al. Short-term colectomy is avoided in over half of regional patients failing medical therapy for acute severe ulcerative colitis with co-ordinated transfer and tertiary care. *Internal medicine journal*. 2020;50(7):823–829. doi: [10.1111/imj.14649](https://doi.org/10.1111/imj.14649)

11. Tanaka M, Takagi T, et al. Low serum albumin at admission is a predictor of early colectomy in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *JGH Open*. 2021;5:377–381. doi: [10.1002/jgh3.12506](https://doi.org/10.1002/jgh3.12506)

12. Kevans D, Murthy S, Mould DR, et al. Accelerated Clearance of Infliximab is Associated With Treatment Failure in Patients With Corticosteroid-Refractory Acute Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and colitis*. 2018;12:662–669. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjy028](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy028)

13. Croft A, Lord A, et al. Markers of Systemic Inflammation in Acute Attacks of Ulcerative Colitis: What Level of C-reactive protein Constitutes Severe Colitis? *Journal of Crohn's and colitis*. 2022;jjac014. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjac014](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac014)