

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-99-107>



Предикторы гормональной зависимости и резистентности у больных язвенным колитом

Тишаева И.А.¹, Князев О.В.^{1,2}, Баранова Т.А.¹, Подольская Д.В.¹,
Александров Т.Л.¹, Нанаева Б.А.¹

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

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы (ш. Энтузиастов, д. 84/1, корп. 4, Москва, 111123, Россия)

РЕЗЮМЕ ЦЕЛЬ: выявление предикторов гормональной зависимости (ГЗ) и гормональной резистентности (ГР) у пациентов с язвенным колитом (ЯК).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: проведено ретроспективное исследование, проанализированы истории болезни 1105 пациентов, проходивших стационарное лечение с 2018 по 2021 гг. Из них 69% пациентов ($n = 762$) получали системную гормональную терапию по поводу ЯК. В соответствии с критериями включения и невключения для дальнейшего статистического анализа отобрана медицинская документация 170 пациентов. В зависимости от гормонального статуса пациентов было выделено три группы: 1-я группа ($n = 56$) с ГЗ, 2-я группа ($n = 56$) с ГР и 3-я группа — контрольная ($n = 58$), кому назначалась системная терапия ГКС без дальнейшего развития ГЗ и ГР.

РЕЗУЛЬТАТЫ: частота развития ГЗ составила 33,9% (259/762), а ГР — 22,04% (168/762). Выявлены следующие предикторы и факторы риска ГЗ: возраст дебюта заболевания < 30 лет ($AOR = 0,960$; 95% ДИ = 0,928–0,993; $p = 0,019$), стартовая доза преднизолона < 60 мг ($AOR = 2,369$; 95% ДИ = 1,030–5,441; $p = 0,042$), назначение ≥ 2 курсов системной гормональной терапии в течение года ($AOR = 2,988$; 95% ДИ = 1,349–6,619; $p = 0,007$), индекс Мейо < 10 баллов ($AOR = 0,631$; 95% ДИ = 0,492–0,809; $p < 0,001$). При оценке риска развития ГР установлена статистическая значимость при индексе Мейо ≥ 10 баллов ($AOR = 2,573$; 95% ДИ = 1,094–6,050; $p = 0,030$), уровне альбумина $< 37,1$ г/л ($AOR = 4,571$; 95% ДИ = 1,567–13,330; $p = 0,005$), СРБ $\geq 47,1$ мг/л ($AOR = 2,641$; 95% ДИ = 1,102–6,328; $p = 0,029$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: у пациентов с ЯК рационально прогнозировать индивидуальный ответ на ГКС. При высоком риске развития ГЗ и ГР целесообразно рассматривать раннее назначение генно-инженерной биологической и таргетной терапии, избегая повторного применения ГКС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, гормональная зависимость, гормональная резистентность

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тишаева И.А., Князев О.В., Баранова Т.А., Подольская Д.В., Александров Т.Л., Нанаева Б.А. Предикторы гормональной зависимости и резистентности у больных язвенным колитом. Колопроктология. 2023; т. 22, № 1, с. 99–107. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-99-107>

Predictors of steroid dependence and resistance in patients with ulcerative colitis

Irina A. Tishaeva¹, Oleg V. Knyazev^{1,2}, Tatiana A. Baranova¹,
Darya V. Podolskaya¹, Timofei L. Alexandrov¹, Bella A. Nanaeva¹

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

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center (sh. Enthusiasts, 84/1-4, Moscow, 111123, Russia)

ABSTRACT AIM: to detect predictors of steroid dependence (SD) and steroid resistance (SR) in ulcerative colitis (UC).

PATIENTS AND METHODS: a retrospective study was done. The medical documentation of 1,105 patients, who underwent inpatient treatment from 2018 to 2021, were analyzed. Sixty-nine percent of patients ($n = 762$) received systemic steroid therapy for UC. In accordance with inclusion and non-inclusion criteria, the medical documentation of 170 patients was selected for statistical analysis. Depending on the steroid status of patients, three groups were identified: group 1 ($n = 56$) with steroid dependence, group 2 ($n = 56$) with steroid resistance and group 3 — controls ($n = 58$), who got systemic GCS without the further SD and SR.

RESULTS: the incidence of SD was 33.9% (259/762), and SR was 22.04% (168/762). We identified the following predictors and SD risk factors: age of the disease onset < 30 years old ($AOR = 0.960$; 95% CI = 0.928–0.993;

$p = 0.019$), start dose of prednisolone < 60 mg (AOR = 2.369; 95% CI = 1.030–5.441; $p = 0.042$), prescription of systemic GCS ≥ 2 courses per year (AOR = 2.988, 95% CI = 1.349–6.619, $p = 0.007$), Mayo Index Score < 10 points (AOR = 0.631; 95% CI = 0.492–0.809; $p < 0.001$). The risk of SR statistically significant when Mayo Index Score ≥ 10 points (AOR = 2.573, 95% CI = 1.094–6.050, $p = 0.030$), albumin level < 37.1 g/l (AOR = 4.571; 95% CI = 1.567–13.330; $p = 0.005$), CRP ≥ 47.1 mg/l (AOR = 2.641; 95% CI = 1.102–6.328; $p = 0.029$).

CONCLUSION: it is rational to predict an individual response to GCS in patients with UC. With a high risk of SD and SR, it is advisable to consider early administration of biological and target therapy, avoiding re-prescription of GCS.

KEYWORDS: ulcerative colitis, steroid dependence, steroid resistance

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Tishaeva I.A., Knyazev O.V., Baranova T.A., Podolskaya D.V., Alexandrov T.L., Nanaeva B.A. Predictors of steroid dependence and resistance in patients with ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2023;22(1):99–107. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-99-107>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Тишаева Ирина Алексеевна, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилья, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (499) 199-66-19; e-mail: tishaeva_ia@gncr.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Tishaeva I.A., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: tishaeva_ia@gncr.ru

Дата поступления — 30.11.2022

Received — 30.11.2022

После доработки — 20.12.2022

Revised — 20.12.2022

Принято к публикации — 20.02.2023

Accepted for publication — 20.02.2023

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗК — воспалительные заболевания кишечника

ГКС — глюкокортикостероиды

ГР — гормональная резистентность

ГЗ — гормональная зависимость

СРБ — С-реактивный белок

ЯК — язвенный колит

ОКЭД — оптимальная клиническая эффективная доза

продолжительность [6]. А у 34% пациентов возникает необходимость повторного назначения ГКС в течение года [7].

В оценке эффективности лечения ЯК основным аспектом является клинический, лабораторный и эндоскопический ответ на проводимую системную гормональную терапию.

При описании гормонального статуса выделяют понятия:

- гормональная резистентность (ГР) — отсутствие положительной динамики со стороны клинических и лабораторных показателей при тяжелой атаке ЯК на фоне применения системных ГКС в дозе, эквивалентной 2 мг/кг преднизолона в сутки, в течение более 7 дней; или в случае среднетяжелой атаки — сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг преднизолона, в течение 14 дней;
- гормональная зависимость (ГЗ) — увеличение активности заболевания при снижении дозы ГКС на фоне достижения исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения; или возникновение рецидива заболевания в течение 3 месяцев после окончания системной гормональной терапии [5].

По данным крупного эпидемиологического исследования ESCAPE, проведенного в Российской Федерации в 2011 г., частота развития ГР при ЯК составила 23%, а ГЗ — 21%, т.е. практически у половины пациентов отмечалось отсутствие или потеря ответа на ГКС [8].

В настоящее время для лечения гормонозависимых и гормонорезистентных форм язвенного колита доступно применение иммуносупрессоров (азатиоприн, меркаптопурин, циклоспорин), генно-инженерной биологической и таргетной терапии [5].

ВВЕДЕНИЕ

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) начали широко применяться в терапии язвенного колита (ЯК) с середины XX века [1]. В наши дни, несмотря на появление новых классов лекарственных препаратов для лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), системные ГКС остаются базисной терапией для индукции ремиссии при среднетяжелых, тяжелых и сверхтяжелых формах ЯК. Более 50% пациентов с ЯК в течение жизни проводится хотя бы один курс системной терапии ГКС [2]. Обладая широким спектром фармакологических эффектов, ГКС неизбежно оказывают нежелательное воздействие на каждую из систем организма, в связи с чем их применение в качестве поддерживающей терапии недопустимо. Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям по лечению ЯК, достижение бесстероидной ремиссии является одной из основополагающих целей консервативной терапии, а продолжительность системной гормональной терапии не должна превышать 12 недель [3–5]. Тем не менее, по данным реальной клинической практики, длительность курсов ГКС при ВЗК, в среднем, составляет 13–30 недель, что значительно превышает рекомендуемую

По механизму действия выделяют следующие группы препаратов для лечения ЯК: блокаторы фактора некроза опухоли альфа (инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб), селективный антагонист интегринных рецепторов (ведолизумаб), ингибитор ИЛ12/23 (устекинумаб), модулятор рецепторов сфингозин-1-фосфата (озанимод), а также малые молекулы — ингибиторы JAK-киназ (тофацитиниб и упадацитиниб). Зарубежными и отечественными исследователями на протяжении последних трех десятилетий предпринимаются попытки выявить факторы и разработать критерии, которые могли бы прогнозировать эффективность консервативной терапии и риски колэктомии при ЯК. При этом авторами изучаются клинические, лабораторные, эндоскопические и рентгенологические параметры [9]. Наибольшую распространенность в клинической практике получили «Оксфордский индекс» [10], «Шведский индекс» [11], ACE (Albumin, CRP and Endoscopy) индекс [12], которые, главным образом, оценивают риски колэктомии на фоне системной гормональной терапии при остром тяжелом ЯК.

Примечательно, что многие индексы и критерии [10,11,13] были разработаны в эру добиологической терапии, а дозировки ГКС в проведенных исследованиях отличаются от назначаемых в наши дни. Также стоит отметить, что в литературе имеются ограниченные данные о предикторах формирования ГЗ. Например, Skrzypczak-Zielinska M. [14] с коллегами изучала генетические предикторы ответа на гормональную терапию, и была выявлена ассоциация полиморфизма гена FKBP5 и делеции гена MAPK14 с развитием ГЗ у пациентов с ЯК. В отдельных работах было обнаружено, что позитивность серологического маркера p-ANCA связана с высоким риском развития стероидозависимости [15,16]. Однако применение генетических и серологических маркеров затруднительно в реальной клинической практике в связи с их высокой стоимостью и низкой доступностью. В отечественной литературе опубликована работа, посвященная клиническим предикторам формирования ГЗ. По данным Койновой И.А. с соавторами, ГЗ при ЯК сочетается с частыми рецидивами заболевания, высоким баллом по индексу Мейо и наличием внекишечных проявлений [17].

Некоторые отечественные специалисты в области ВЗК связывают отсутствие ответа на системную гормональную терапию с назначаемыми дозами препарата. По мнению Харитоновой А.Г., одной из причин ГР является назначение низких доз ГКС, недостаточных для купирования воспаления при высокой активности ЯК [18]. Алексеева О.П. с соавторами провели исследование с построением зависимости «доза-эффект» при назначении первого и повторных курсов системной гормональной терапии у пациентов со

среднетяжелой и тяжелой атаками ВЗК. Определена оптимальная клиническая эффективная доза (ОКЭД) преднизолона со статистическими параметрами $50,70 \pm 0,65$ мг ($p = 0,05$) при проведении первого курса терапии. Для повторных курсов преднизолона ОКЭД составила $51,43 \pm 1,55$ ($48,24 \div 54,61$) мг ($p = 0,05$), но эффективность терапии была ниже на 42%, что, по мнению авторов, свидетельствует о недостаточном эффекте проведения повторных курсов системной гормональной терапии в сроки от 3 до 12 месяцев [19].

Учитывая актуальность проблемы, нами было проведено собственное исследование, целью которого явилось выявление предикторов ГЗ и ГР у пациентов с ЯК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Проанализированы истории болезни 1105 пациентов с ЯК, проходивших лечение в условиях гастроэнтерологического отделения в период с 2018 по 2021 гг. Из них 69% пациентов ($n = 762$) в течение жизни проводилась системная гормональная терапия по поводу ЯК, в т.ч. назначались неоднократные курсы ГКС в анамнезе. При анализе историй болезни в большинстве случаев отсутствовала исчерпывающая информация о продолжительности и дозах системных ГКС, которые ранее пациентам назначались в других медицинских учреждениях. В соответствии с критериями включения (установленный диагноз ЯК и назначение системной гормональной терапии в анамнезе) и критериями не-включения (возраст < 18 лет, отсутствие в первичной медицинской документации данных о количестве и продолжительности курсов системной гормональной терапии, назначаемых дозах ГКС, отсутствие клинико-лабораторных и эндоскопических данных на момент назначения системной гормональной терапии, а также трансформация основного диагноза в анамнезе) нами была отобрана медицинская документация 170 пациентов для дальнейшей статистической обработки. В зависимости от гормонального статуса пациентов было выделено три группы: 1-я группа ($n = 56$) с ГЗ, 2-я группа ($n = 56$) с ГР и 3-я группа — контрольная ($n = 58$), кому назначалась системная терапия ГКС без дальнейшего развития ГЗ и ГР. В качестве возможных предикторов ГЗ и ГР были проанализированы следующие факторы:

- клинико-демографические (пол, возраст пациента, в т.ч. на момент начала заболевания, наследственность, статус курения, протяженность поражения, наличие внекишечных проявлений, индекс Мейо);

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of the patients

Факторы	ГЗ (n = 56)	ГР (n = 56)	Контроль (n = 58)	p
Пол, абс. (%)				
– мужской	38 (67,9%)	32 (57,1%)	36 (62,1%)	0,504
– женский	18 (32,1%)	24 (42,9%)	22 (37,9%)	0,504
Возраст, лет, Ме (Q1–Q3)	35 (30–43)	36 (30–44)	39 (34–50)	0,03
Течение заболевания, абс. (%)				
– острое	2 (3,6%)	10 (17,9%)	11 (19%)	0,029
– хроническое рецидивирующее	5 (8,9%)	14 (25%)	20 (34,5%)	< 0,001
– хроническое непрерывное	49 (87,5%)	32 (57,1%)	27 (46,5%)	0,005
Протяженность поражения, абс. (%)				
– левостороннее	10 (17,9%)	8 (14,3%)	8 (13,8%)	0,807
– тотальное	46 (82,1%)	48 (85,7%)	50 (86,2%)	0,807
Предшествующая терапия, абс. (%)				
– препараты 5-АСК	27 (27,3%)	31 (31,3%)	41 (41,4%)	0,045
– иммуносупрессоры	23 (41,1%)	8 (14,3%)	9 (15,5%)	< 0,001
– циклоспорин	0 (0%)	1 (1,8%)	0 (0%)	0,359
– биологическая ± иммуносупрессоры	6 (10,7%)	10 (17,9%)	5 (8,6%)	0,423
– без специфической терапии	0 (0%)	6 (10,7%)	3 (5,2%)	0,040
Масса тела, кг, М ± SD	69 ± 16	64 ± 15	70 ± 14	0,122

- лабораторные (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, нейтрофилы палочкоядерные и сегментоядерные, лимфоциты, моноциты, СОЭ, общий белок, альбумин, глобулины, коэффициент альбумин/глобулины, СРБ, фибриноген);
- схемы проводимой системной гормональной терапии (назначение топических ГКС в анамнезе, стартовая доза первого курса ГКС в пересчете на преднизолон, количество курсов системной гормональной терапии в течение года, продолжительность и дозы системной гормональной терапии в течение года, эскалация дозы ГКС).

Статистическая обработка

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.2.8.4. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Показатели описательной статистики включали: число наблюдений (n), среднее значение (М), стандартное отклонение (SD), границы 95% доверительного интервала (95% ДИ), медиана (Ме), нижний и верхний квартили (Q1–Q3). Для описания категориальных данных применялись абсолютные значения с указанием процентных долей. Для сравнения групп по количественному показателю использовали t-критерий Стьюдента, критерий Тьюки, U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, а также критерий Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Проводился поиск статистически значимых различий, критическое значение уровня которых (p) принималось равным 0,05. Для оценки диагностической значимости

количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По нашим данным, частота развития ГЗ среди 762 пациентов, получавших системную гормональную терапию, составила 33,9% (259/762), а ГР — 22,04% (168/762). При сравнении групп по полу, протяженности поражения и массе тела пациентов они были сопоставимы (Табл. 1). Среди пациентов с ГЗ и ГР преобладали лица более молодого возраста по сравнению с контрольной группой (p = 0,03). Для пациентов с ГЗ было характерно хроническое непрерывное течение заболевания (p = 0,005), а острое течение достоверно чаще встречалось у пациентов с ГР и в контрольной группе (p = 0,029). При сравнении групп в зависимости от предшествующей терапии было выявлено, что препараты 5-АСК достоверно чаще назначались пациентам контрольной группы (p = 0,045), иммуносупрессоры — пациентам с ГЗ (p < 0,001), а пациенты с ГР достоверно чаще находились без специфической терапии (p = 0,04), что встречалось, в основном, при остром течении заболевания.

Был проведен регрессионный анализ для выявления предикторов и факторов риска развития ГЗ и ГР. Достоверными факторами риска развития ГЗ (Табл. 2), по нашим данным, являются: возраст пациента < 52 лет, возраст дебюта заболевания < 30 лет, стартовая доза преднизолонa < 60 мг, общее число

Таблица 2. Регрессионный анализ для выявления предикторов и факторов риска развития ГЗ
Table 2. Regression analysis to identify predictors and risk factors for the development of steroid dependence

Показатели	ГЗ есть (n = 56)	ГЗ нет (n = 114)	ОР	95% ДИ	p
Мужчины, абс. (%)	38 (67,9%)	68 (59,6%)	1,428	0,728–2,804	0,3
Женщины, абс. (%)	18 (32,1%)	46 (40,4%)	0,7	0,357–1,324	0,3
Возраст пациента, лет, Ме (Q1–Q3)	35 (30,00–43,25)	37 (31,25–48,00)	0,971	0,943–0,999	0,044
Возраст дебюта заболевания, лет, Ме (Q1–Q3)	26 (21,00–32,00)	31 (23,00–41,75)	0,959	0,931–0,989	0,007
Наследственность, абс. (%)	3 (5,7%)	5 (5,1%)	1,094	0,281–4,764	0,905
Статус курильщика, абс. (%)	12 (22,0%)	11 (12,4%)	2,026	0,824–4,983	0,124
Протяженность поражения, абс. (%)					
– левосторонний	10 (17,9%)	16 (14,0%)	1,331	0,561–3,161	0,516
– тотальный	46 (82,1%)	98 (86%)	0,751	0,316–1,782	0,516
Острое течение, абс. (%)	2 (3,6%)	21 (18,4%)	0,164	0,037–0,727	0,017
Внекишечные проявления, абс. (%)	13 (23,2%)	21 (18,4%)	1,339	0,613–2,921	0,464
Стартовая доза преднизолона < 60 мг, абс. (%)	23 (42,6%)	19 (18,4%)	3,280	1,575–6,835	0,002
Общее число курсов ГКС, Ме (Q1–Q3)	2 (2–4)	1 (1–2)	1,537	1,204–1,962	0,001
> 2 курсов ГКС в год, абс. (%)	30 (53,6%)	29 (25,4%)	3,382	1,725–6,633	< 0,001
Назначение преднизолона < 1 мг/кг, абс. (%)	22 (39,3%)	23 (20,4%)	2,532	1,251–5,124	0,01
Назначение преднизолона > 2 мг/кг, абс. (%)	4 (7,1%)	12 (10,6%)	0,647	0,199–2,106	0,470
Курс ГКС < 4 нед., абс. (%)	13 (23,2%)	28 (29,8%)	0,713	0,333–1,527	0,383
Курс ГКС > 12 нед., абс. (%)	15 (26,8%)	10 (8,8%)	3,768	1,565–9,070	0,003
Эскалация дозы ГКС, абс. (%)	23 (41,1%)	23 (20,2%)	2,758	1,366–5,562	0,005
Назначение топических ГКС (будесонид ММХ), абс. (%)	10 (17,9%)	16 (14%)	1,331	0,561–3,161	0,516
Индекс Мейо, баллы, Ме (Q1–Q3)	9 (7–9)	10 (8–11)	0,648	0,524–0,802	< 0,001

курсов системной гормональной терапии ≥ 2 в течение жизни, а также назначение ≥ 2 курсов системной гормональной терапии в течение года, индекс Мейо < 10 баллов. Пороговые значения показателей были получены при последовательном построении ROC-кривой в точке cut-off, которым соответствовало наивысшее значение индекса Юдена. Назначение преднизолона в дозе < 1 мг/кг и продолжительностью > 12 нед. достоверно влияло на развитие ГЗ. Также было получено, что эскалация дозы ГКС в анамнезе демонстрирует статистическую значимость в формировании ГЗ.

При проведении многофакторного анализа были выявлены следующие предикторы и факторы риска развития ГЗ:

- возраст начала заболевания < 30 лет (COR = 0,960; 95% ДИ = 0,931–0,990; $p = 0,010$, AOR = 0,960; 95% ДИ = 0,928–0,993; $p = 0,019$);
- стартовая доза преднизолона < 60 мг (COR = 2,924; 95% ДИ = 1,387–6,160; $p = 0,005$, AOR = 2,369; 95% ДИ = 1,030–5,441; $p = 0,042$);
- назначение ≥ 2 курсов ГКС в течение года (COR = 3,663; 95% ДИ = 1,790–7,493; $p < 0,001$; AOR = 2,988; 95% ДИ = 1,349–6,619; $p = 0,007$);
- индекс Мейо < 10 баллов (COR = 0,645; 95% ДИ = 0,517–0,804; $p < 0,001$; AOR = 0,631; 95% ДИ = 0,492–0,809; $p < 0,001$).

Было выявлено, что пол, протяженность поражения, наследственность, статус курения, внекишечные проявления, назначение топических ГКС в анамнезе не связаны с развитием ГЗ.

При оценке риска развития ГР (Табл. 3) нами была установлена статистическая значимость при индексе Мейо ≥ 10 баллов. Пороговое значение показателя было получено при построении ROC-кривой в точке cut-off, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена. Выявлено, что продолжительность системной гормональной терапии < 4 нед. является фактором риска развития ГР. Однако это объясняется тем фактом, что 48,2% ($n = 27$) пациентов с ГР были прооперированы, в связи с чем терапия ГКС была прекращена досрочно.

Другие клиничко-демографические факторы, а также схемы проводимой системной гормональной терапии достоверно не влияли на развитие ГР.

При регрессионном анализе лабораторных показателей (Табл. 4) было выявлено, что уровень альбумина, а также уровень воспалительных маркеров (СРБ и фибриноген) достоверно влияют на развитие ГР.

С помощью построения ROC-кривых, были выявлены пороговые значения лабораторных показателей: альбумин ($< 37,1$ г/л), СРБ ($\geq 47,1$ мг/л), фибриноген ($\geq 3,4$ г/л).

При проведении многофакторного анализа были выявлены следующие предикторы и факторы риска развития ГР:

- индекс Мейо ≥ 10 баллов (COR = 3,391; 95% ДИ = 1,556–7,389; $p = 0,002$; AOR = 2,573; 95% ДИ = 1,094–6,050; $p = 0,030$);
- альбумин $< 37,1$ г/л (COR = 5,320; 95% ДИ = 1,904–14,865; $p = 0,001$; AOR = 4,571; 95% ДИ = 1,567–13,330; $p = 0,005$);

Таблица 3. Регрессионный анализ для выявления предикторов и факторов риска развития ГР**Table 3.** Regression analysis to identify laboratory predictors and risk factors for steroid dependence and steroid resistance

Показатели	ГР есть (n = 56)	ГР нет (n = 114)	ОР	95% ДИ	p
Мужчины, абс. (%)	32 (57,1%)	74 (64,9%)	0,721	0,375–1,387	0,327
Женщины, абс. (%)	24 (42,9%)	40 (35,1%)	1,387	0,721–2,670	0,327
Возраст пациента, лет, Ме (Q1–Q3)	36 (30,00–44,00)	37 (32,00–47,75)	0,993	0,966–1,019	0,585
Возраст дебюта заболевания, лет, Ме (Q1–Q3)	27 (22,75–35,25)	28,5 (22,25–41,75)	0,995	0,969–1,021	0,689
Наследственность, абс. (%)	2 (4,1%)	6 (5,8%)	0,688	0,134–3,540	0,654
Статус курильщика, абс. (%)	5 (11,4%)	18 (20,5%)	0,499	0,172–1,446	0,2
Протяженность поражения, абс. (%)					
– левосторонний	8 (14,3%)	18 (15,8%)	0,889	0,361–2,190	0,798
– тотальный	48 (85,7%)	96 (84,2%)	1,125	0,457–2,773	0,798
Острое течение, абс. (%)	10 (17,9%)	13 (11,4%)	1,698	0,690–4,133	0,251
Внекишечные проявления, абс. (%)	9 (16,1%)	25 (21,9%)	0,682	0,294–1,579	0,371
Стартовая доза преднизолона < 60 мг, абс. (%)	9 (18,8%)	33 (30,3%)	0,531	0,231–1,221	0,136
Общее число курсов ГКС, Ме (Q1–Q3)	2 (1–3)	2 (1–3)	0,928	0,780–1,105	0,401
≥ 2 курсов ГКС в год, абс. (%)	17 (30,4%)	42 (36,8%)	0,747	0,377–1,483	0,405
Назначение преднизолона < 1 мг/кг, абс. (%)	10 (18,2%)	45 (39,5%)	0,502	0,227–1,107	0,088
Назначение преднизолона > 2 мг/кг, абс. (%)	6 (10,9%)	10 (8,8%)	1,273	0,438–3,702	0,657
Курс ГКС < 4 нед., абс. (%)	25 (45,5%)	16 (16,8%)	4,114	1,933–8,758	< 0,001
Курс ГКС > 12 нед., абс. (%)	5 (9,1%)	20 (17,5%)	0,470	0,166–1,327	0,154
Эскалация дозы ГКС, абс. (%)	20 (35,7%)	26 (22,8%)	1,880	0,933–3,789	0,077
Назначение топических ГКС (будесонид ММХ), абс. (%)	5 (8,9%)	21 (18,4%)	0,434	0,154–1,220	0,114
Индекс Мейо, баллы, Ме (Q1–Q3)	10 (9–11)	9 (8–10)	1,717	1,339–2,201	< 0,001

Таблица 4. Регрессионный анализ для выявления лабораторных факторов риска и предикторов развития ГЗ и ГР**Table 4.** Regression analysis to identify laboratory predictors and risk factors for the development of steroid dependence and steroid resistance

Показатель	ГЗ (n = 56)	ГР (n = 56)	Контроль (n = 58)	p
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,42 $\pm$ 0,76	3,98 $\pm$ 0,77	4,33 $\pm$ 0,60	0,012
Гемоглобин, г/л	111,92 $\pm$ 24,92	108,19 $\pm$ 23,71	116,87 $\pm$ 22,91	0,197
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	339,00 (275,20–416,50)	382,00 (303,00–507,65)	378,50 (298,35–450,93)	0,164
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	9,00 (6,84–12,50)	9,26 (6,83–12,50)	9,90 (7,51–12,80)	0,636
Нейтрофилы палочкоядерные, $\times 10^9$ /л	0,18 (0,10–0,41)	0,19 (0,08–0,40)	0,23 (0,11–0,36)	0,859
Нейтрофилы сегментоядерные, $\times 10^9$ /л	5,66 (4,22–9,14)	6,50 (4,73–9,15)	6,73 (4,56–8,63)	0,532
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	1,73 (1,18–2,38)	1,41 (1,12–2,04)	1,97 (1,34–2,55)	0,182
Моноциты, $\times 10^9$ /л	0,60 (0,42–0,69)	0,47 (0,34–0,80)	0,65 (0,36–0,91)	0,718
СО ₂ , мм/час	22,00 (11,50–32,00)	23,00 (14,00–43,00)	23,00 (14,00–32,00)	0,463
Общий белок, г/л	65,43 $\pm$ 7,96	63,25 $\pm$ 7,53	65,61 $\pm$ 7,17	0,243
Альбумин, г/л	37,00 (34,00–40,00)	34,00 (30,00–36,00)	36,00 (32,00–41,00)	0,005
Глобулины, г/л	30,44 $\pm$ 5,99	30,83 $\pm$ 4,68	29,28 $\pm$ 6,13	0,607
Коэффициент альбумин/глобулин	1,24 (0,98–1,39)	1,11 (0,95–1,26)	1,25 (1,06–1,48)	0,133
СРБ, мг/л	11,75 (4,83–31,98)	51,30 (11,60–89,00)	14,90 (5,00–40,30)	0,014
Фибриноген, г/л	3,10 (2,70–4,00)	3,81 (3,25–4,60)	3,5 (3,00–4,10)	0,019

– СРБ $\geq 47,1$ мг/л (COR = 4,014; 95% ДИ = 1,800–8,953; p = 0,001; AOR = 2,641; 95% ДИ = 1,102–6,328; p = 0,029).

ОБСУЖДЕНИЕ

Отечественными и зарубежными авторами активно обсуждаются предикторы агрессивного течения ЯК и риска колэктомии [5,20–24]. В своей работе мы не ставили целью оценить предикторы колэктомии

при ЯК, остановившись на предикторах и факторах рисках развития ГЗ и ГР.

Полученные нами данные о рисках развития ГЗ при дебюте заболевания в возрасте < 30 лет соотносятся с результатами Reinisch W., продемонстрировавшим, что возраст ≤ 40 лет на момент установления диагноза ассоциирован с более тяжелым течением заболевания и короткими периодами ремиссии [20].

Проведение неадекватных курсов системной гормональной терапии достоверно влияет на развитие

ГЗ. В отечественных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ЯК [5] строго регламентированы дозы преднизолона и продолжительность курсов системной гормональной терапии. При рецидиве ЯК, требующего повторного назначения ГКС в течение года и менее, рекомендовано одновременно с ГКС назначать иммуносупрессоры (азатиоприн или меркаптопурин). По нашим данным, проведение ≥ 2 курсов ГКС в течение года с высокой достоверностью влияет на развитие ГЗ, что подтверждает необходимость назначения иммуносупрессивной терапии при проведении второго курса ГКС в течение года. При обострении ЯК после проведенных в течение года двух и более курсов системных ГКС, необходимо рассматривать вопрос о назначении биологической или таргетной терапии. Исходное назначение низких доз преднизолона (< 60 мг), а также последующая эскалация дозы способствуют формированию ГЗ, в связи с чем целесообразно рекомендовать пациентам не только с тяжелой атакой ЯК, но и со среднетяжелой атакой госпитализацию в стационар для назначения адекватной дозы преднизолона в соответствии с клиническими рекомендациями.

Лабораторные показатели (уровень альбумина и СРБ), а также клинико-эндоскопический индекс Мейо могут рутинно применяться в клинической практике для оценки риска развития ГР, позволяя врачу с первых дней лечения иметь настороженность в отношении неэффективности гормональной терапии. Целесообразно данной категории пациентов с первых дней госпитализации проводить специфическое обследование (Диаскин-тест, квантифероновый тест, T-SPOT) для исключения туберкулезной инфекции с целью своевременного назначения генно-инженерной биологической и таргетной терапии при развитии ГР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эпоху персонифицированной медицины рационально прогнозировать индивидуальный ответ на ГКС. Выявлены предикторы высокого риска развития ГЗ и ГР у пациентов с язвенным колитом, которые могут быть использованы в клинической работе. У данной категории больных целесообразно рассматривать раннее назначение генно-инженерной биологической и таргетной терапии, избегая повторного применения ГКС.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Тишаева И.А., Князев О.В.*

Сбор и обработка материалов: *Тишаева И.А., Баранова Т.А., Подольская Д.В., Александров Т.Л.*

Статистическая обработка: *Тишаева И.А.*

Написание текста: *Тишаева И.А.*

Редактирование: *Нанаева Б.А., Князев О.В.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Irina A. Tishaeva, Oleg V. Knyazev*

Collection and processing of the material: *Irina A. Tishaeva, Tatiana A. Baranova, Darya V. Podolskaya, Timofei L. Alexandrov*

Statistical processing: *Irina A. Tishaeva*

Writing of the text: *Irina A. Tishaeva*

Editing: *Bella A. Nanaeva, Oleg V. Knyazev*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тишаева Ирина Алексеевна — младший научный сотрудник отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-2323-1883

Князев Олег Владимирович — д.м.н., зав. отделением воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», профессор научно-образовательного отдела ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-7250-0977

Баранова Татьяна Алексеевна — врач-гастроэнтеролог отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-2013-8798

Подольская Дарья Владимировна — врач-гастроэнтеролог консультативной поликлиники ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-5694-1051

Александров Тимофей Леонидович — младший научный сотрудник отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-8803-7566

Нанаева Бэлла Александровна — к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-1697-4670

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Irina A. Tishaeva — 0000-0003-2323-1883

Oleg V. Knyazev — 0000-0001-7250-0977

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

Darya V. Podolskaya — 0000-0001-5694-1051

Timofei L. Alexandrov — 0000-0002-8803-7566

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British medical journal*. 1955;2(4947):1041–8. doi: [10.1136/bmj.2.4947.1041](#)
2. Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(3):343–356.e3. doi: [10.1016/j.cgh.2017.06.016](#)
3. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114:384–413. doi: [10.14309/ajg.0000000000000152](#)
4. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022;16(1):2–17. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab178](#)
5. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колонпроктология*. 2019;18(4):7–36. doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36](#)
6. Князев О.В., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., и соавт. Реальная практика лекарственной терапии среднетяжелых и тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника в России, Республике Беларусь и Республике Казахстан. Промежуточные результаты исследования INTENT. *Альманах клинической медицины*. 2021;49(7):443–454. doi: [10.18786/2072-0505-2021-49-061](#)
7. Халиф И.Л., Нанаева Б.А., Головенко А.О., и соавт. Отдаленные результаты консервативного лечения больных с тяжелым обострением язвенного колита. *Терапевтический архив*. 2015;87(2):34–38. doi: [10.17116/terarkh201587234-38](#)
8. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., и соавт. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):445–463. doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463](#)
9. Gupta V, Mohsen W, Chapman TP, et al. Predicting Outcome in Acute Severe Colitis-Controversies in Clinical Practice in 2021. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;15(7):1211–1221. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjaa265](#)
10. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38:905–10. doi: [10.1136/gut.38.6.905](#)
11. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, et al. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1998;10:831–5. doi: [10.1097/00042737-199810000-00003](#)
12. Grant RK, Jones GR, Plevris N, 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 Diseases*. 2021;27(4):451–457. doi: [10.1093/ibd/izaa088](#)
13. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, et al. 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. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2004;19:1079–87. doi: [10.1111/j.1365-2036.2004.01945.x](#)
14. Skrzypczak-Zielinska M, Gabryel M, Marszałek D, et al. NGS study of glucocorticoid response genes in inflammatory bowel disease patients. *Archives of Medical Science*. 2019;17(2):417–433. doi: [10.5114/aoms.2019.84470](#)
15. Chen Y, Cui W, Li X, et al. Interaction between commensal bacteria, immune response and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:761981. doi: [10.3389/fimmu.2021.761981](#)
16. Болотова Е.В., Юмукян К.А., Дудникова А.В. Современные представления о механизмах развития и предикторах тяжести язвенного колита. *Доктор.Ру*. 2022;21(2):34–39. doi: [10.31550/1727-2378-2022-21-2-34-39](#)
17. Койнова И.А., Белобородова Е.В., Бурковская В.А., и соавт. Особенности клинического течения воспалительных заболеваний кишечника во взаимосвязи с факторами внешней и внутренней среды. *Практическая медицина*. 2020;18(4):75–81. doi: [10.32000/2072-1757-2020-4-75-81](#)
18. Харитонов А.Г., Щукина О.Б., Кондрашина Э.А. Гормональная резистентность при воспалительных заболеваниях кишечника. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(6):734–743. doi: [10.18786/2072-0505-2016-44-6-734-743](#)
19. Алексеева О.П., Криштопенко С.В., Алексеева А.А. Использование зависимости «доза — эффект» для подбора оптимальных доз системных кортикостероидов в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(5):18–25. doi: [10.22416/1382-4376-2020-30-5-18-25](#)
20. Reinisch W, Reinink AR, Higgins PD. Factors Associated With Poor Outcomes in Adults With Newly Diagnosed Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015 Apr;13(4):635–42. doi: [10.1016/j.cgh.2014.03.037](#)
21. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020 Apr;158(5):1450–61. doi: [10.1053/j.gastro.2020.01.006](#)
22. Dias CC, Rodrigues PP, da CostaPereira A, et al. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015 Feb;9(2):156–63. doi: [10.1093/ecco-jcc/jju016](#)
23. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., и соавт. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. *Современная ревматология*. 2020;14(3):7–18. doi: [10.14412/1996-7012-2020-3-7-18](#)
24. Ачкасов С.И., Шапина М.В., Веселов В.В., и соавт. Предикторы колэктомии у пациентов со сверхтяжелым язвенным колитом. *Колонпроктология*. 2020;19(3):37–48. doi: [10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48](#)

REFERENCES

1. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British medical journal*. 1955;2(4947):1041–8. doi: [10.1136/bmj.2.4947.1041](#)
2. Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(3):343–356.e3. doi: [10.1016/j.cgh.2017.06.016](#)
3. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114:384–413. doi: [10.14309/ajg.0000000000000152](#)
4. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022;16(1):2–17. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjab178](#)
5. Ivashkin V.T., Sheligin Yu.A., Khalif I.L., et al. Project: Clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis.

- Koloproktologia*. 2019;18(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)
6. Knyazev O.V., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., et al. Real world practice of medical treatment for moderate and severe inflammatory bowel diseases in Russian Federation, Republic of Belarus and Republic of Kazakhstan: intermediate results of the INTENT study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(7):443–454. (in Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2021-49-061](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-061)
 7. Khalif I.L., Nanaeva B.A., Golovenko A.O., et al. Long-term results of conservative treatment of patients with severe exacerbation of ulcerative colitis. *Terapevticheskii Arhiv*. 2015;87(2):34–38. (in Russ.). doi: [10.17116/terarkh201587234-38](https://doi.org/10.17116/terarkh201587234-38)
 8. Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alexeeva O.P., et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–463. (in Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463)
 9. Gupta V, Mohsen W, Chapman TP, et al. Predicting Outcome in Acute Severe Colitis-Controversies in Clinical Practice in 2021. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;15(7):1211–1221. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjaa265](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa265)
 10. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38:905–10. doi: [10.1136/gut.38.6.905](https://doi.org/10.1136/gut.38.6.905)
 11. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, et al. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1998;10:831–5. doi: [10.1097/00042737-199810000-00003](https://doi.org/10.1097/00042737-199810000-00003)
 12. Grant RK, Jones GR, Plevris N, 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 Diseases*. 2021;27(4):451–457. doi: [10.1093/ibd/izaa088](https://doi.org/10.1093/ibd/izaa088)
 13. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, et al. 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. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2004;19:1079–87. doi: [10.1111/j.1365-2036.2004.01945.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01945.x)
 14. Skrzypczak-Zielinska M, Gabryel M, Marszalek D, et al. NGS study of glucocorticoid response genes in inflammatory bowel disease patients. *Archives of Medical Science*. 2019;17(2):417–433. doi: [10.5114/aoms.2019.84470](https://doi.org/10.5114/aoms.2019.84470)
 15. Chen Y, Cui W, Li X, et al. Interaction between commensal bacteria, immune response and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:761981. doi: [10.3389/fimmu.2021.761981](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.761981)
 16. Bolotova E.V., Yumukyan K.A., Dudnikova A.V. Modern Idea of the Mechanisms of Development and Predictors of Ulcerative Colitis Severity. *Doctor.Ru*. 2022;21(2):34–39. (in Russ.). doi: [10.31550/1727-2378-2022-21-2-34-39](https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-2-34-39)
 17. Koynova I.A., Beloborodova E.V., Burkovskaya V.A., et al. Features of clinical course of inflammatory bowel disease in connection with external and internal environment factors. *Practical medicine*. 2020;18(4):75–81. (in Russ.). doi: [10.32000/2072-1757-2020-4-75-81](https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-4-75-81)
 18. Haritonov A.G., Shchukina O.B., Kondrashina E.A. Steroid resistance in inflammatory bowel disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(6):734–743. (in Russ.). doi: [10.18786/2072-0505-2016-44-6-734-743](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-734-743)
 19. Alekseeva O.P., Krishtopenko S.V., Alekseeva A.A. Using Dose-Effect Relationship for Optimising Systemic Corticosteroid Dosage in Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(5):18–25. (in Russ.). doi: [10.22416/1382-4376-2020-30-5-18-25](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-18-25)
 20. Reinisch W, Reinink AR, Higgins PD. Factors Associated With Poor Outcomes in Adults With Newly Diagnosed Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015 Apr;13(4):635–42. doi: [10.1016/j.cgh.2014.03.037](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.03.037)
 21. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al; AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020 Apr;158(5):1450–61. doi: [10.1053/j.gastro.2020.01.006](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006)
 22. Dias CC, Rodrigues PP, da CostaPereira A, et al. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015 Feb;9(2):156–63. doi: [10.1093/ecco-jcc/jju016](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju016)
 23. Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A., et al. Early prescription of biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: opportunities and prospects. An expert's opinion. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):7–18. (in Russ.). doi: [10.14412/1996-7012-2020-3-7-18](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-7-18)
 24. Achkasov S.I., Shapina M.V., Veselov V.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)