

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-05-08>

Факторы риска рецидива и тяжести атаки язвенного колита

Е.В. Болотова¹, доктор медицинских наук, профессор,

К.А. Юмукян^{1,2},

А.В. Дудникова¹, кандидат медицинских наук,

М.С. Яковенко², кандидат медицинских наук

¹Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар

²Научно-исследовательский институт – Краевая

клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского, Краснодар

E-mail: avdudnikova@yandex.ru

Цель. Анализ факторов риска рецидива и тяжести атаки язвенного колита (ЯК).

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование, включающее 315 медицинских карт пациентов с ЯК (167 карт стационарных и 148 карт амбулаторных больных).

Результаты. У пациентов с рецидивом ЯК, потребовавшим госпитализации, наблюдались статистически значимо увеличенные продолжительность заболевания, частота обострений / обострений в анамнезе и применения биологических препаратов, более молодой возраст на момент дебюта ЯК, низкий статус текущего курения и курения в анамнезе в сравнении с пациентами в ремиссии. С тяжелым течением ЯК были ассоциированы следующие факторы: молодой возраст на момент дебюта ЯК, более низкий индекс массы тела, применение биологической терапии в анамнезе, наличие примеси крови в кале на момент госпитализации, более низкий уровень гемоглобина и альбумина, более высокие – скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка, большая протяженность поражения кишечника и наличие глубоких язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки.

Заключение. Анализ факторов риска рецидива и тяжести атаки ЯК помогает персонализировать лечение, прогнозировать терапевтический ответ, оценивать вероятность побочных эффектов и оптимизировать раннюю диагностику риска рецидива и тяжелой атаки ЯК.

Ключевые слова: гастроэнтерология, риск рецидива язвенного колита, тяжесть атаки язвенного колита, факторы риска.

Для цитирования: Болотова Е.В., Юмукян К.А., Дудникова А.В. и др. Факторы риска рецидива и тяжести атаки язвенного колита. Врач. 2022; 33 (5): 40–46. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-05-08>

Язвенный колит (ЯК) представляет собой хроническое идиопатическое заболевание кишечника, характеризующееся воспалением слизистой оболочки толстой и прямой кишки и непрерывно проксимально распространяющимся на толстую кишку [1]. Заболевание носит ремиттирующий характер с периодами обострения, проявляющимися кровавой диареей, тенезмами, системными проявлениями [2]. У 20% пациентов в течение жизни развивается по крайней

мере 1 эпизод тяжелого обострения ЯК, требующий госпитализации и сопровождающийся необходимостью колэктомии в 30% случаев [2]. ЯК представляет угрозу для жизни пациента не только из-за осложнений со стороны толстой кишки и системных проявлений, но и вероятности развития колоректального рака в течение 8–10 лет от манифеста заболевания [2]. Точная этиология ЯК неизвестна, однако сочетание генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, по-видимому, играют ключевую роль в его развитии [3]. Наиболее важным фактором, определяющим течение и исход заболевания, является гистологическая степень поражения слизистой оболочки. Таким образом, пациентам с ЯК необходимо длительное наблюдение, в том числе регулярный эндоскопический контроль. Вместе с тем проведение эндоскопии является также фактором риска обострения ЯК [1–3].

Острый приступ тяжелого колита развивается почти у 15% пациентов с ЯК, из которых 30% нуждаются в колэктомии [2]. Первоначальная стратегия лечения ЯК обычно следует традиционному поэтапному подходу. Вместе с тем согласно данным исследований, 1/3 пациентов не реагируют на терапию глюкокортикостероидами (ГКС), циклоспорином и инфликсимабом. Несмотря на то, что после лечения инфликсимабом наблюдается значительная краткосрочная польза, частота колэктомии остается стабильной [2–4]. Междисциплинарный подход к диагностике ЯК имеет ключевое значение для индивидуализированного лечения. Поэтому целью нашего исследования стал анализ факторов риска, ассоциированных с развитием обострения и тяжести атаки ЯК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование, включающее изучение 315 медицинских карт пациентов с ЯК (167 карт стационарных и 148 карт амбулаторных больных), проходивших обследование и лечение по поводу ЯК в гастроэнтерологическом отделении и наблюдавшихся в поликлинике ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского» в период с 2015 по 2019 гг. Длительность наблюдения составила ≥6 мес.

Критерии включения:

- наличие документированного диагноза ЯК;
- возраст старше 18 лет;
- наличие информированного добровольного согласия.

Критерии исключения:

- положительный тест на антитела к вирусам гепатита В, С;
- первичный и вторичный иммунодефицит;
- аутоиммунные заболевания;
- хронические заболевания в стадии декомпенсации;

- злокачественные новообразования;
- колэктомия;
- острые инфекционные заболевания;
- психические заболевания.

Для определения активности ЯК использовался индекс Мейо [4]. Эндоскопическую активность ЯК определяли по шкале Schroeder [4]. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование с обязательным определением маркеров системного воспаления – С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), фибриногена.

Для определения характера течения использовалась общепринятая классификация:

- острое течение – <6 мес от дебюта заболевания;
- хроническое непрерывное течение – отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии;
- хроническое рецидивирующее течение – наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Протокол исследования №67 от 05.10.2018 одобрен на заседании Независимого этического комитета ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы MedCalc. С целью выбора метода статистического анализа проводилось определение нормальности распределения. Проверку значимости различий между средними в разных группах проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA – Analysis of Variation). Оценку статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей) выполняли при помощи критерия χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ для уточнения взаимосвязи показателей проведен с использованием коэффициента корреляции Пирсона (r). Показатели представлены в виде M (SD), где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение при параметрическом распределении и в виде медианы (Me) и 25 и 75 перцентилей при непараметрическом. Корреляционные связи и различия сравни-

ваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с поставленной целью первичный анализ был сосредоточен на оценке факторов риска развития рецидива ЯК у амбулаторных пациентов и факторов риска тяжести атаки ЯК, в связи с чем была проведена оценка клинико-анамнестических и лабораторных показателей (табл. 1).

Согласно полученным данным, 107 (72%) из 148 амбулаторных пациентов обратились для планового осмотра, у них отмечена стойкая симптоматическая ремиссия в течение 12 мес; 41 (38,3) больной обратился с рецидивом ЯК. В свою очередь, 43 (40,2%) из 107 пациентов с ремиссией не подвергались повторной эндоскопии, поэтому было невозможно определить, находились ли эти пациенты в стойкой эндоскопической ремиссии.

При анализе полученных данных обращает на себя внимание достоверно более высокая частота курения на момент обследования (50,5% против 21,9%; $\chi^2=11,37$; $p=0,01$) и в анамнезе (34,6% против 17,1%; $\chi^2=9,15$; $p=0,01$), а также возраст на момент постанов-

Таблица 1
Характеристика амбулаторных пациентов, включенных в ретроспективный этап исследования (n=148)

Table 1
Characteristics of outpatients included in the retrospective phase of the study (n=148)

Показатель	Пациенты с ремиссией ЯК (n=107)	Пациенты с рецидивом ЯК (n=41)	p
Средний возраст, годы (M±SD)	47,8±12,2	51,6±9,5	0,3
Пол:			0,2
женский	51	24	
мужской	56	17	
Возраст на момент постановки диагноза, годы (Me [25–75])	36,4 (27,9–40,1)	18,6 (10,5–26,9)	0,01
Длительность заболевания, годы (Me [25–75])	6,7 (4,8–7,5)	19,6 (10,5–22,3)	0,001
Локализация поражения, n (%):			
панколит	17 (15,8)	22 (53,7)	0,001
левосторонний колит	56 (52,3)	12 (29,3)	0,05
проктит	34 (31,8)	7 (17,1)	0,05
Внекишечные проявления ЯК, n (%)	11 (10,2)	23 (56,1)	0,0001
Повторная эндоскопия, n (%):			
наличие эндоскопической активности	64 (59,8)	41 (100)	0,06
отсутствие эндоскопической активности	15 (23,4)	41 (100)	0,001
Анамнез применения биологических препаратов или иммуномодуляторов, n (%)	23 (21,5)	22 (53,7)	0,01
Максимальная продолжительность ремиссии между эндоскопическими оценками, месяцев (Me [25–75])	15,5 (9,7–17,9)	5,6 (4,5–11,1)	0,001
Анамнез курения, n (%):			
активный курильщик	54 (50,5)	9 (21,9)	0,001
бывший курильщик	37 (34,6)	7 (17,1)	0,001
некурящий	16 (15,0)	25 (60,9)	0,05

Сравнение клинико-демографических характеристик пациентов с ЯК с эндоскопически подтвержденной и неподтвержденной ремиссией

Таблица 2

Table 2

Comparison of clinical and demographic characteristics of patients with UC in endoscopically confirmed and unconfirmed remission

Показатель	Ремиссия без эндоскопического контроля (n=43)	Ремиссия с эндоскопическим контролем (n=49)	P
Средний возраст, годы (M±SD)	46,4±9,2	45,7±7,2	0,3
Пол:			0,2
женский	23	20	
мужской	20	29	
Возраст на момент постановки диагноза, годы (Me [25–75])	32,3 (25,7–42,1)	28,6 (22,7–33,4)	0,3
Продолжительность заболевания, годы (Me [25–75])	7,7 (5,8–9,5)	9,6 (7,5–12,3)	0,3
Локализация поражения, n (%):			
панколит	5 (11,6)	7 (14,3)	0,07
левосторонний колит	29 (67,4)	27 (55,1)	0,06
проктит	9 (20,9)	15 (30,6)	0,05
Анамнез применения биологических препаратов или иммуномодуляторов, n (%)	3 (7,0)	22 (10,2)	0,03
Максимальная продолжительность ремиссии, месяцев (Me [25–75])	12,4 (9,6–15,7)	10,7 (5,5–14,1)	0,04

ки диагноза (36,4 года [27,9–40,1] против 18,6 года [10,5–26,9]; $p=0,001$) у пациентов с симптоматической ремиссией ЯК. Частота тотального поражения кишечника (15,8% против 53,7%; $\chi^2=13,37$; $p=0,01$), применения биологической терапии (21,5% против 53,7%; $\chi^2=9,78$; $p=0,001$), частота внекишечных проявлений ЯК (10,2% против 56,1%; $\chi^2=8,68$; $p=0,0001$) в этой группе пациентов оказались статистически значимо ниже.

Из оставшихся 64 (59,8%) пациентов в стойкой симптоматической ремиссии, которым была проведена повторная эндоскопия, 44 (68,8%) прошли второе обследование для подтверждения эндоскопического заживления, 20 (31,3%) пациентов прошли второе обследование для наблюдения за участками дисплазии. Во время повторной эндоскопии у 15 (23,4%) пациентов было обнаружено эндоскопически активное заболевание. Остальные 49 (76,6%) пациентов продемонстрировали стойкую симптоматическую и эндоскопическую ремиссию в течение последующих 12,5±4,5 мес.

Чтобы минимизировать потенциальную предвзятость отбора пациентов и разницу в численности групп, мы сравнили исходные характеристики пациентов в стойкой симптоматической ремиссии без последующих эндоскопий (n=43) с пациентами в стойкой симптоматической ремиссии, у которых проводилась повторная эндоскопия, демонстрирующая стойкую эндоскопическую ремиссию (n=49).

Статистически значимых различий в ключевых клинических и анамнестических характеристиках, включая возраст на момент активного ЯК, возраст на момент постановки диагноза ЯК, частоты обострений и длительности заболевания, не выявлено (табл. 2).

В течение последующих 12 мес наблюдения у 6 (12,2%) пациентов с эндоскопически подтвержденной ремиссией (n=49) произошел рецидив ЯК, потребовавший госпитализации у 2 (4,1%) человек, из них хирургическое лечение потребовалось 1 (2,8%) пациенту. Среди пациентов с эндоскопически неподтвержденной ремиссией частота рецидивов (25,6% против 12,2%; $\chi^2=7,65$; $p=0,01$), частота госпитализаций (n=7) (16,3% против 4,1%; $\chi^2=7,37$; $p=0,01$) и проведения колэктомии (n=3) (7,4% против 2,8%; $\chi^2=4,13$; $p=0,01$) оказалась статистически значимо выше.

При дальнейшем анализе выявлено, что пациенты амбулаторного звена, у которых произошел рецидив, потребовавший госпитализации, по сравнению с пациентами в ремиссии, имели статистически значимо большую длительность заболевания (9,9±2,4 года против 4,1±1,7 года; $\chi^2=7,514$; $p=0,01$), частоту обострений ЯК (5,9±1,1 против 1,9±0,5; $p=0,001$), частоту применения биологических препаратов (71,4% против 28,6%; $p=0,001$), более молодой возраст на момент дебюта ЯК (21,1±2,3 против 43,6±7,9 года; $p=0,001$), более высокую частоту обострений (5,5±1,6 против 12,2±2,4; $p=0,01$), низкий статус текущего курения и курения в анамнезе (50,5% против 21,9%; $\chi^2=8,13$; $p=0,01$ и 34,6% против 17,1%; $\chi^2=12,03$; $p=0,001$ соответственно).

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов, получавших лечение в стационаре (n=167) (табл. 3).

По характеру течения болезни ЯК, получавшие лечение в стационаре, распределены следующим образом:

- острое течение (первая атака) – 41 (24,5%) пациент;
- хроническое непрерывное течение – 21 (12,6%) пациент;
- хроническое рецидивирующее – 105 (62,8%) пациентов.

Все больные на момент поступления в стационар предъявляли жалобы на учащенную дефекацию:

- 6–10 раз в сутки – 68 (40,7%) пациентов;
- 11–15 раз в сутки – 60 (35,9%) пациентов;
- ≥16 раз в сутки – у 39 (23,3%) больных.

Выделение прожилок крови со стулом выявлено у 18 (10,7%) больных, видимая примесь крови – у 91 (54,5%) пациента, дефекация соbillной примесью крови (преимущественно кровью) – у 50 (29,9%), у 8 (4,8%) больных отмечалось парадоксальное отсутствие видимой примеси крови в кале.

По данным проведенной фиброколоноскопии, у 37 (22,2%) больных диагностировано тотальное поражение кишечника (панколит), у 67 (46,8%) – дистальное (проктосигмоидит), у 63 (37,7%) – левостороннее поражение. Тотальное поражение встречалось достоверно чаще в группе с тяжелой атакой ЯК ($p=0,001$), а проктит – в группе с легкой атакой ЯК ($p=0,01$).

Средняя продолжительность лечения ГКС внутривенно составила 8,6 (6,0–22,0) сут. Удовлетворительный клинический ответ на терапию внутривенным преднизолоном получен у 107 (64,1%) пациентов, после чего они переводились на прием преднизолона внутрь с последующим снижением по схеме с подключением соответствующей поддерживающей терапии (азатиоприн, 6-меркаптопурин или препараты 5-аминосалициловой кислоты). У 60 (35,9%) больных выявлена стероидорезистентность, в связи с чем у 34 (56,7%) из них начата биологическая терапия, 26 (43,3%) больным выполнена колэктомия, что было обусловлено клинически и лабораторно нарастающей тяжестью заболевания:

- у 5 (19,2%) больных на 4–5-е сутки госпитализации выявлено кишечное кровотечение;
- у 5 (19,2%) пациентов на 2–4-е сутки выявлена токсическая дилатация толстой кишки;
- у 8 (30,8%) пациентов на 5–7-е и 12-е сутки появились перитонеальные симптомы и подозрение на перфорацию ободочной кишки.

У 1 (3,8%) пациента получена положительная проба с туберкулином, что стало противопоказанием к проведению биологической терапии, 1 (3,8%) пациент отказался от предложенной ему биологической терапии, у 6 (23,1%) пациентов оперативное вмешательство без

предварительного проведения биологической терапии было обусловлено сопутствующими заболеваниями (у 1 пациента – декомпенсацией сахарного диабета, у 2 – декомпенсацией ИБС, у 3 пациентов – декомпенсацией артериальной гипертензии).

При анализе демографических показателей установлено, что средний возраст больных на момент госпитализации не был ассоциирован с тяжелым течением ЯК ($39,1\pm 3,4$ против $34,9\pm 3,2$ года; $p=0,7$). Также не выявлено статистически значимой взаимосвязи со степенью тяжести атаки ЯК и возрастом на момент первого применения биологической терапии ($p=0,8$). Среди

Таблица 3

Характеристика больных, получавших лечение в стационаре (по ретроспективным данным) (n=167)

Table 3

Characteristics of treated inpatients (according to retrospective data) (n=167)

Показатели	Степень тяжести атаки ЯК			Статистическая значимость различий
	легкая (n=63)	средняя (n=61)	тяжелая (n=43)	
Пол:				Нд
женский	32	34	19	
мужской	31	27	24	
Шкала Мейо, баллы (M±SD)	3,4±0,9	6,6±1,1	10,8±1,4	$p_{1,3}=0,001$ $p_{1,2}=0,03$
Индекс клинической активности, баллы, M±SD	2,9±0,9	7,9±1,8	12,8±2,2	$p_{1,3}=0,0001$ $p_{1,2}=0,001$
Возраст на момент дебюта заболевания, годы (Me [25–75])	36,5 (32,3–45,7)	38,7 (35,3–49,7)	23,5 (20,3–39,7)	Нд
Возраст на момент госпитализации, годы (M±SD)	40,3±2,4	45,7±3,6	36,4±2,1	Нд
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	30,4±5,6	27,4±6,1	22,5±3,9	Нд
Средняя продолжительность заболевания, годы (Me [25–75])	1,5 (0,5–5,7)	2,3 (0,6–5,9)	3,8 (1,5–7,1)	$p_{1,3}=0,002$
Семейный анамнез ВЗК, n (%)	7 (10,4)	7 (11,4)	10 (23,2)	$p_{1,3}=0,001$ $p_{1,2}=0,001$
Анамнез курения, n (%):				
активный курильщик	11 (17,5)	13 (21,3)	6 (13,9)	Нд
бывший курильщик	31 (49,2)	28 (45,9)	25 (60,9)	Нд
некурящий	21 (33,3)	20 (32,8)	10 (16,4)	$p=0,04$
Локализация поражения, n (%):				
левосторонний колит (n=67)	33 (52,4)	26 (42,6)	8 (19,5)	Нд
проктосигмоидит (n=67)	23 (36,5)	25 (40,9)	15 (36,6)	$p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,002$ $p_{1,2}=0,001$ $p_{2,3}=0,001$
панколит (n=37)	7 (11,1)	10 (16,4)	20 (46,5)	
СРБ, мг/л	5,9 (4,0–7,8)	7,5 (3,3–15,5)	12,1 (8,5–17,6)	$p_{1,3}=0,001$
СОЭ, мм/ч	11 (8,0–16,5)	21 (13,2–31,4)	30,4 (21,6–36,7)	$p_{1,3}=0,001$
Гемоглобин, г/л	122,3 (106,6–136,6)	121,9 (100,5–139,7)	113,5 (79,8–135,8)	Нд
Внекишечные проявления ЯК, n (%)	3(4,8)	11(18,0)	19(46,3)	$p_{1,3}=0,0001$ $p_{2,3}=0,001$ $p_{1,2}=0,001$

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника.

демографических параметров диагностическую значимость имел только молодой возраст на момент дебюта ЯК ($p=0,002$).

Выявлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь между тяжестью течения (баллы по шкале Мейо) и показателем ИМТ ($r=-0,567$; $p=0,001$), частотой применения биологической терапии в анамнезе ($r=-0,567$; $p=0,002$), наличием примеси крови в кале на момент госпитализации ($r=0,652$; $p=0,001$).

Проанализированы следующие лабораторные показатели: уровень гемоглобина, альбумина, общего белка сыворотки, СОЭ, число лейкоцитов и уровень фибриногена и их взаимосвязь с тяжестью атаки ЯК. Выявлено, что с тяжелой атакой ЯК были ассоциированы уровень гемоглобина ($r=-0,716$; $p=0,03$), альбумина ($r=-0,678$; $p=0,01$) и СОЭ ($r=0,654$; $p=0,002$), СРБ ($r=0,786$; $p=0,001$). Другие лабораторные маркеры – общий белок ($p=0,08$), число лейкоцитов ($p=0,07$), фибриноген ($p=0,05$) – не показали значимой взаимосвязи с тяжелым течением ЯК.

Проанализированы следующие параметры эндоскопического исследования: индекс эндоскопической активности ЯК, протяженность поражения и наличие глубоких язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки. Статистически значимыми эндоскопическими параметрами, ассоциированными с тяжестью течения атаки ЯК, стали протяженность поражения ($r=0,778$; $p=0,002$) и наличие глубоких язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки ($r=0,691$; $p=0,001$).

Таким образом, по данным амбулаторных карт, факторами риска, ассоциированными с рецидивом ЯК, являлись длительность заболевания, применение биологических препаратов в анамнезе, более молодой возраст на момент дебюта ЯК, низкий статус курения, наличие внекишечных проявлений. Предикторами тяжести атаки ЯК явились молодой возраст на момент дебюта ЯК, частота применения биологической терапии в анамнезе, снижение уровня альбумина, повышение СОЭ, СРБ, снижение ИМТ, наличие глубоких язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки, протяженность поражения слизистой толстой кишки.

Статистически значимо бóльшая частота курения у пациентов со стойкой ремиссией на момент обследования и в анамнезе, выявленная в нашем исследовании, согласуется с зарубежными данными. Так, в метаанализе A. D. Frolkis и соавт. курение продемонстрировало протективные свойства при ЯК (относительный риск [ОР] – 0,7; 95% доверительный интервал [ДИ] – 0,6–0,9) [5]. Авторы указали на кумулятивный риск хирургического вмешательства у взрослых с ЯК в 4,4; 10,1 и 14,6% через соответственно 1, 5 и 10 лет после постановки диагноза ЯК, что согласуется с нашими данными о взаимосвязи тяжести заболевания и длительности течения ЯК от момента постановки

диагноза [5]. Кроме того, в указанном метаанализе в качестве факторов риска обозначен молодой возраст в дебюте заболевания (ОР – 1,3; 95% ДИ – 1,0–1,6), что сопоставимо с нашими данными как для оценки риска рецидива, так и для прогнозирования тяжести атаки. Однако в отличие от наших результатов, в указанном метаанализе выявлены гендерные особенности в виде взаимосвязи женского пола (ОР – 1,4; 95% ДИ – 1,1–1,7) с рецидивом заболевания [5].

Полученные нами данные об относительно высокой частоте левостороннего колита по сравнению с другими локализациями по данным как амбулаторных карт (46,2%), так и по данным карт стационарного больного (40,1%), сопоставимы с результатами многочисленных исследований, однако в числовом значении находятся в промежуточном положении между европейскими и азиатскими данными. Так, согласно работам европейских коллег, во Франции панколит встречается в 19,1% случаев, левосторонний колит – в 52,3%; проктит – в 28,7%, в Португалии панколит отмечается в 28% случаев, левосторонний колит – в 52%; проктит – в 21% случаев [6]. По данным метаанализа, проведенного M. Fumegu и соавт. (2018), левосторонний колит является наиболее частой локализацией, наблюдается у 10–30% больных и имеет легкое либо среднетяжелое течение [7]. Как показали S. Voranna и соавт., в Азии большинство пациентов имеют воспалительные процессы, ограниченные слизистой оболочкой прямой кишки: панколит встречается у 31%, левосторонний колит – у 32%, проктит – у 37% пациентов [8]. В исследовании, проведенном на юго-востоке Бразилии, результаты были аналогичны азиатской популяции: панколит встречается в 28,3% случаев, тогда как частота левостороннего колита и проктосигмоидита составила 29,7 и 32,4% соответственно [9].

Эндоскопическая активность в современной литературе является одним из наиболее изученных факторов, взаимосвязанных с рецидивом [10]. Очевидно, поэтому частота развития рецидива, связанной с ним госпитализации и оперативного лечения в нашем исследовании были достоверно выше среди пациентов с неуточненной эндоскопической активностью. В настоящее время исследования сосредоточены на достижении гистологической ремиссии как более строгой конечной точки, достижение которой может быть связано с более низким риском рецидива. Однако в ретроспективном когортном исследовании ежегодный риск рецидива у пациентов, достигших гистологической ремиссии, составил 18,9%, что говорит об отсутствии универсального прогностического маркера [2, 11]. В проведенном нами исследовании фактором риска рецидива и более тяжелой атаки стала протяженность поражения кишечника и наличие глубоких язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки. Степень и протяженность ЯК, безусловно, влияют

на клиническое течение и прогноз заболевания. Так, согласно современным данным, пациенты с обширным колитом чаще подвергаются более интенсивной терапии и колэктомии [5, 11]. В ретроспективном исследовании S.J. Oh и соавт. продемонстрировали, что степень заболевания является фактором, независимо связанным с резистентностью к терапии аminosалицилатами (ОР – 1,46; 95% ДИ – 1,01–2,10; $p=0,04$) [12]. Канадское исследование показало, что левосторонний колит (отношение шансов [ОШ] – 8,67; 95% ДИ – 1,79–41,87; $p<0,001$) и панколит (ОШ – 14,08; 95% ДИ – 3,12–63,60; $p<0,001$) связаны с более частым применением иммуносупрессивных препаратов при ЯК, чем при проктите [13].

Клинические и лабораторные характеристики, которые согласуются с большей активностью заболевания при постановке диагноза, безусловно, являются важными прогностическими факторами у пациентов с ЯК. В нашем исследовании маркерами тяжести атаки явились низкий ИМТ (отрицательная корреляция между суммой баллов по шкале Мейо и ИМТ), частота применения биологической терапии в анамнезе, наличие примеси крови в кале на момент госпитализации ($p=0,001$), молодой возраст на момент дебюта, низкий уровень гемоглобина, альбумина, а также более высокий уровень острофазовых белков (СОЭ и СРБ). В этой связи примечательно исследование М. Такака, в котором среди лабораторных показателей уровень сывороточного альбумина был значимым независимым предиктором колэктомии с точкой отсечения 2,45 г/дл (ОШ – 6,097; 95% ДИ – 1,8310–20,3047) [14].

Стратификация активности заболевания, безусловно, необходима как при выборе методов лечения, так и при оценке прогноза. Недавний метаанализ популяционных исследований показал кумулятивный риск хирургического вмешательства у взрослых в 4,4; 10,1 и 14,6%, соответственно через 1, 5 и 10 лет после постановки диагноза ЯК [7]. С увеличением тяжести заболевания увеличивается риск колэктомии (ОШ – 2,2; 95% ДИ – 1,1–4,3). Кроме того, он зависит от локализации и протяженности поражения слизистой кишечника: у пациентов с панколитом 10-летний кумулятивный риск составляет 19%, с левосторонним колитом – 8%, с язвенным проктитом – 5% [7]. Молодой возраст (моложе 40 лет – ОШ – 2,8; 95% ДИ – 1,3–5,9), мужской пол (ОР – 2,1; 95% ДИ – 1,3–3,5) и повышение острофазовых маркеров (СРБ \geq 30 мг/л или СОЭ \geq 30 мм/ч – ОШ – 3,3; 95% ДИ – 1,7–6,5) при постановке диагноза были связаны с увеличением риска колэктомии [15, 16]. Семилетнее наблюдательное исследование, проведенное в Дании, показало, что у 33% пациентов с ограниченным ЯК наблюдалось увеличение степени поражения слизистой кишечника с течением времени, при этом основным клиническим предиктором стала исходная тяжесть течения ЯК [17]. Риск колэктомии был повышен у бывших

курильщиков и пациентов, имеющих прогрессирующее течение [17]. Это подчеркивает необходимость предотвращения прогрессирования заболевания у пациентов с ограниченным ЯК и выявления новых гистологических или молекулярных маркеров, которые могут помочь стратифицировать риски прогрессирования заболевания.

Таким образом, растущее понимание иммунопатофизиологических механизмов, лежащих в основе развития ЯК, в совокупности с оценкой факторов риска развития рецидива и предикторов тяжести атаки ЯК способствует значительному прогрессу в его терапии. Чрезвычайно важно уметь прогнозировать реакцию, оценивать вероятность побочных эффектов, индивидуализировать терапию и оптимизировать раннюю диагностику риска рецидива и стероидорезистентности.

На основе изложенного можно сделать следующие выводы:

- Факторами риска рецидива ЯК явились длительность заболевания, анамнез применения биологических препаратов, молодой возраст на момент дебюта ЯК, частота обострений, низкий статус текущего курения и в анамнезе.
- Факторами риска, ассоциированными с тяжелым течением атаки ЯК, стали молодой возраст в период дебюта заболевания, снижение ИМТ, применение биологической терапии в анамнезе, присутствие примеси крови в кале на момент госпитализации, большая протяженность поражения слизистой толстого кишечника, наличие глубоких язвенных дефектов, повышение острофазовых маркеров (СРБ, СОЭ).

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература

1. Holvoet T., Lobaton T., Hindryckx P. Optimal Management of Acute Severe Ulcerative Colitis (ASUC): Challenges and Solutions. *Clin Exp Gastroenterol.* 2021; 14: 71–81. DOI: 10.2147/CEG.S197719
2. Gallo G., Kotze P.G., Spinelli A. Surgery in ulcerative colitis: When? How? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018; 32–33: 71–8. DOI: 10.1016/j.bpg.2018.05.017
3. Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Маев И.В. и др. Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Архив патологии.* 2017; 79 (3): 3–9. DOI: 10.17116/патол20177933-9
4. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015; 25 (1): 48–65.
5. Frolkis A.D., Dykeman J., Negrón M.E. et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology.* 2013; 145 (5): 996–1006. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.041
6. Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults [published correction appears in *Gut.* 2021; 70 (4): 1]. *Gut.* 2019; 68 (3): s1-s106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484
7. Mathurin F. et al. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16 (3): 343-356.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.016

8. Bopanna S., Ananthkrishnan A.N., Kedia S. et al. Risk of colorectal cancer in Asian patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2 (4): 269–76. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30004-3

9. Kotze P.G., Steinwurz F., Franciscconi C. et al. Review of the epidemiology and burden of ulcerative colitis in Latin America. *Ther Adv Gastroenterol.* 2020; 13: 1756284820931739. DOI: 10.1177/1756284820931739

10. Бижбава Г.Р., Ливзан М.А., Новиков Д.Г. и др. Прецизионная медицина и воспалительные заболевания кишечника: концепция, стратегии, будущее. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021; 1 (6): 121–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-121-129

11. Kucharzik T., Koletzko S., Kannengiesser K. et al. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int.* 2020; 117 (33–34): 564–74. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0564

12. Oh S.J., Shin G.Y., Soh H. et al. Long-term outcomes of infliximab in a real-world multicenter cohort of patients with acute severe ulcerative colitis. *Intest Res.* 2021; 19 (3): 323–31. DOI: 10.5217/ir.2020.00039

13. Lau A., Chande N., Ponich T. et al. Predictive factors associated with immunosuppressive agent use in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28 (5): 606–13. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03772.x

14. Tanaka M., Takagi T., Naito Y. 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 (3): 377–81. DOI: 10.1002/jgh3.12506

15. Wagatsuma K., Yokoyama Y., Nakase H. Role of Biomarkers in the Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Life (Basel).* 2021; 11 (12): 1375. DOI: 10.3390/life11121375

16. Kato J., Yoshida T., Hiraoka S. Prediction of treatment outcome and relapse in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019; 15 (6): 667–77. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1593140

17. Burisch J., Ungaro R., Vind I. et al. Proximal Disease Extension in Patients With Limited Ulcerative Colitis: A Danish Population-based Inception Cohort. *J Crohns Colitis.* 2017; 11 (10): 1200–4. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx066

Reference

1. Holvoet T., Lobaton T., Hindryckx P. Optimal Management of Acute Severe Ulcerative Colitis (ASUC): Challenges and Solutions. *Clin Exp Gastroenterol.* 2021; 14: 71–81. DOI: 10.2147/CEG.S197719

2. Gallo G., Kotze P.G., Spinelli A. Surgery in ulcerative colitis: When? How? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018; 32–33: 71–8. DOI: 10.1016/j.bpg.2018.05.017

3. Tertychny A.S., Akhrieva Kh.M., Maev I.V. et al. Diagnostic problems of histological remission in patients with inflammatory bowel disease. *Arkhiv Patologii.* 2017; 79 (3): 3–9 (in Russ.). DOI: 10.17116/patol20177933-9

4. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva D.I. et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015; 25 (1): 48–65 (in Russ.).

5. Frolkis A.D., Dykeman J., Negrón M.E. et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology.* 2013; 145 (5): 996–1006. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.041

6. Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults [published correction appears in *Gut.* 2021; 70 (4): 1]. *Gut.* 2019; 68 (3): s1-s106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484

7. Mathurin F. et al. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16 (3): 343–356.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.016

8. Bopanna S., Ananthkrishnan A.N., Kedia S. et al. Risk of colorectal cancer in Asian patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2 (4): 269–76. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30004-3

9. Kotze P.G., Steinwurz F., Franciscconi C. et al. Review of the epidemiology and burden of ulcerative colitis in Latin America. *Ther Adv Gastroenterol.* 2020; 13: 1756284820931739. DOI: 10.1177/1756284820931739

10. Бижбава Г.Р., Ливзан М.А., Новиков Д.Г. et al. Precision medicine and inflammatory bowel diseases: concept, strategies, future. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021; 1 (6): 121–9 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-121-129

11. Kucharzik T., Koletzko S., Kannengiesser K. et al. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int.* 2020; 117 (33–34): 564–74. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0564

12. Oh S.J., Shin G.Y., Soh H. et al. Long-term outcomes of infliximab in a real-world multicenter cohort of patients with ulcerative colitis. *Intest Res.* 2021; 19 (3): 323–31. DOI: 10.5217/ir.2020.00039

13. Lau A., Chande N., Ponich T. et al. Predictive factors associated with immunosuppressive agent use in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28 (5): 606–13. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03772.x

14. Tanaka M., Takagi T., Naito Y. 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 (3): 377–81. DOI: 10.1002/jgh3.12506

15. Wagatsuma K., Yokoyama Y., Nakase H. Role of Biomarkers in the Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Life (Basel).* 2021; 11 (12): 1375. DOI: 10.3390/life11121375

16. Kato J., Yoshida T., Hiraoka S. Prediction of treatment outcome and relapse in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019; 15 (6): 667–77. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1593140

17. Burisch J., Ungaro R., Vind I. et al. Proximal Disease Extension in Patients With Limited Ulcerative Colitis: A Danish Population-based Inception Cohort. *J Crohns Colitis.* 2017; 11 (10): 1200–4. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx066

RISK FACTORS FOR RECURRENCE AND SEVERITY OF AN ULCERATIVE COLITIS ATTACK

Professor E. Bolotova¹, MD; K. Yumukyan^{1,2}; A. Dudnikova¹, Candidate of Medical Sciences; M. Yakovenko², Candidate of Medical Sciences

¹Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar

²Research Institute – S.V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital One, Krasnodar

Objective. To analyze risk factors for recurrence and severity of an ulcerative colitis (UC) attack.

Material and methods. A retrospective study that included 315 medical records of UC patients (167 and 148 inpatient and outpatient records, respectively) was conducted.

Results. Patients with recurrent UC requiring hospitalization were observed to have statistically significantly increases in the duration of the disease, in the frequency of exacerbations/exacerbations in their history and the frequency of using biological agents, a younger age at the onset of UC, a low status of current smoking and ex-smoking as compared with those in patients in remission. Severe UC was associated with the following factors: a young age at the onset of UC; a lower body mass index, a history of biological therapy; a positive fecal occult blood test at the time of hospitalization; lower hemoglobin and albumin levels; higher erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein; a large extent of intestinal damage; and deep ulcerative defects in the colon mucosa.

Conclusion. Analysis of risk factors for recurrence and severity of an UC attack aids in the personalization of treatment, in the prediction of therapeutic response, in the evaluation of the likelihood of adverse effects, and in the optimization of the early diagnosis of the risk of relapse in UC and its severe attack.

Key words: gastroenterology; risk of recurrence in ulcerative colitis; severity of ulcerative colitis attack; risk factors.

For citation: Bolotova E., Yumukyan K., Dudnikova A. et al. Risk factors for recurrence and severity of an ulcerative colitis attack. *Vrach.* 2022; 33 (5): 40–46. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-05-08>

Об авторax/About the authors: Bolotova E.V. ORCID: 0000-0001-6257-354X; Yumukyan K.A. ORCID: 0000-0001-9825-7610; Dudnikova A.V. ORCID: 0000-0003-2601-7831